

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA KORONER ARTER  
HASTALIĞI İLE POSTPRANDİYAL HİPERTRİGLİSERİDEMİNİN  
İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. İnci Aslı Atar

Ankara / 2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA KORONER ARTER  
HASTALIĞI İLE POSTPRANDİYAL HİPERTRİGLİSERİDEMİNİN  
İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. İnci Aslı Atar

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu  
Ankara / 2005

## ÖZET

Metabolik sendrom (MS) gittikçe büyüyen bir sağlık sorunudur. Trigliserid (TG) yüksekliğinin koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Açlık düzeylerinden çok postprandiya TG düzeylerinin KAH açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada MS olan hastalarda KAH ile postprandiya hipertrigliseridemini ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. MS tanısında Erişkin Tedavi Paneli III'ün (ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) önerdiği kriterler çalışmaya alınan hastalara ayrı ayrı uygulanarak tanımlar arasındaki farkların çalışma sonuçlarına etkisinin araştırılması da hedeflenmiştir.

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilen ve koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen 122 hasta dahil edildi. Hastalar MS ve KAH varlığına göre 4 gruba ayrıldı. On iki saat açlık sonrası hastalara 891 kkal, % 60 yağ, % 16.8 protein ve % 23.2 karbohidrattan oluşan bir kahvaltılık oral lipid yükleme testi olarak verildi. Açlık, 2., 4., 6. ve 8. saat kan örneklerinde trigliserid (TG) düzeylerine bakıldı.

Hastaların ortalama yaşı  $59.2 \pm 10.4$  yıl olup %61.5'i erkekti. Hastaların %40.2'sinde ATP III tanımına göre, %49.2'sinde ise IDF tanımına göre MS saptandı, %41.8'inde KAH tesbit edildi. ATP III ve IDF kriterlerine göre değerlendirildiğinde, MS olan hastaların açlık ve oral lipid yükleme sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan ölçümlerinde TG düzeylerinin yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). KAH olan kişilerde TG düzeyleri KAH olmayanlara göre yüksek olmasına rağmen, bu gruplar arası farkı belirleyen bir faktör değildi.

Bu veriler MS olan hastalarda postprandiya TG düzeylerinin daha fazla yükseldiğini ve daha uzun süre yüksek kaldığını göstermektedir. MS olan hastalarda KAH ile postprandiya hipertrigliseridemi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Metabolik sendrom, postprandiya hipertrigliseridemi, koroner arter hastalığı.

## **ABSTRACT**

Metabolic syndrome (MS) is a rapidly expanding health problem. Its impact on the development of coronary artery disease (CAD) makes its increasing prevalence even more important. The relationship between elevated triglyceride (TG) levels and CAD has been demonstrated in several studies. Postprandial TG levels are thought to be more important than fasting values in predicting CAD risk.

In this study our aim was to evaluate the relationship between postprandial hypertriglyceridemia and CAD in patients with MS. ATP III and IDF criteria for MS were applied separately and effects of the differences between the two criteria were sought.

A hundred-and-twenty-two patients, admitted to Başkent University Faculty of Medicine Cardiology outpatient clinic and who needed to have a coronary angiography, were included in the study. Patients were divided into 4 groups according to the presence of MS and CAD. After 12 hours of fasting, they received a breakfast of 891 kcal, 60 % fat, 16.8 % protein and 23.2 % carbohydrates. TG levels before and at 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> hours after the oral lipid loading levels were measured.

The clinical and demographical characteristics of all groups were similar. Their mean age was  $59.2 \pm 10.4$  years and 61.5 % were males. According to the ATP III definition 40.2 % and according to the IDF definition 49.2 % of the patients had MS, 41.8% had CAD. The fasting and postprandial TG levels in patients with MS were higher ( $p < 0.05$ ). TG levels were higher in patients with CAD but this was not a predictive factor.

Our data indicate that in MS, postprandial TG levels increase to higher levels and this increase lasts longer than the normal population. There is not a significant relationship between CAD and postprandial hypertriglyceridemia.

**Key Words:** Metabolic syndrome, postprandial hypertriglyceridemia, coronary artery disease.

## İÇİNDEKİLER

<b>DİZİN</b>	<b>SAYFA NUMARASI</b>
İç kapak	
Özet ve anahtar sözcükler	iii
İngilizce özet (Abstract and key words)	iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar ve simgeler dizini	vi
Şekiller dizini	vii
Tablolar dizini	ix
Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	30
Tartışma	50
Sonuç	55
Kaynaklar	56

## KISALTMALAR

<b>DİZİN</b>	<b>SAYFA NUMARASI</b>
ALT: Alanin aminotransferaz	33
AST: Aspartat aminotransferaz	33
ATP III: Adult Treatment Panel III	1
CRP: C reaktif protein	13
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü	3
HDL: Yüksek dansiteli lipoproteinler	3
IDF: International Diabetes Federation	1
IDL: Ara dansiteli lipoproteinler	15
IL-6: İnterleukin-6	8
INR: International normalized ratio	33
İD: İnsülin direnci	5
İMK: İntima media kalınlığı	24
KAG: Koroner anjiyografi	28
KAH: Koroner arter hastalığı	1
LDL: Düşük dansiteli lipoproteinler	5
MS: Metabolik sendrom	1
NCEP: National Cholesterol Education Program	1
NF-κB: Nükleer faktör	13
PP: Postprandiyal	22
TG: Trigliserid	3
TGZLP: Trigliseridden zengin lipoproteinler	15
TNF-α: Tümör nekroz faktörü α	8
TSH: Tiroid stimulan hormon	33
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoproteinler	15

## ŞEKİLLER DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
<b>Şekil 4.1:</b> ATP III ve IDF kriterlerine göre çalışma popülasyonunda bel çapı artışının dağılımı	33
<b>Şekil 4.2:</b> ATP III kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen trigliserid ortalama değerlerinin grafiği.	37
<b>Şekil 4.3:</b> IDF kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen trigliserid ortalama değerlerinin grafiği.	38
<b>Şekil 4.4:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği.	41
<b>Şekil 4.5:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği.	41
<b>Şekil 4.6:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği.	42
<b>Şekil 4.7:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği.	42
<b>Şekil 4.8:</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen trigliserid ortalama değerlerinin grafiği.	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

DİZİN	SAYFA NUMARASI
<b>Şekil 4.9:</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği.	45
<b>Şekil 4.10:</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği.	46
<b>Şekil 4.11:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası ortalama TG düzeylerinin grafiği.	49
<b>Şekil 4.12:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası ortalama TG düzeylerinin grafiği.	49



## TABLolar DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
<b>Tablo 2.1:</b> Dünya Sağlık Örgütü'nün metabolik sendrom tanı kriterleri	3
<b>Tablo 2.2:</b> Erişkin Tedavi Paneli III'ün metabolik sendrom tanı kriterleri	4
<b>Tablo 2.3:</b> ATP III tedavi algoritmasında önerilen değişiklikler	5
<b>Tablo 2.4:</b> Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) metabolik sendrom için yeni tanı kriterleri	6
<b>Tablo 2.5:</b> IDF tarafından bel çevresi için etnik kökene göre önerilen değerler.	6
<b>Tablo 2.6:</b> IDF tarafından önerilen araştırma amaçlı kullanılacak ek metabolik kriterler	8
<b>Tablo 2.7:</b> Bölgelere göre örneklem sayısal dağılımı (METSAR Çalışması)	9
<b>Tablo 2.8:</b> Metabolik sendrom sıklığının yerleşim ve cinsiyete göre dağılımı (METSAR Çalışması)	9
<b>Tablo 2.9:</b> Metabolik sendrom sıklığının bölgesel dağılımı (METSAR Çalışması)	9
<b>Tablo 2.10:</b> Abdominal obezitenin örneklemdeki dağılımı (METSAR Çalışması)	10
<b>Tablo 2.11:</b> HDL kolesterol değerlerinin örneklemdeki dağılımı (METSAR Çalışması)	10
<b>Tablo 2.12:</b> Artmış serum trigliserid düzeyinin nedenleri	16
<b>Tablo 2.13:</b> Serum trigliseridlerinin sınıflaması	16
<b>Tablo 2.14:</b> HDL düşüklüğünün nedenleri	18
<b>Tablo 3.1:</b> Hastalara oral lipid yüklemesi için verilen kahvaltının detayları	28
<b>Tablo 3.2:</b> Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan kitler	29

## TABLolar DİZİNİ (Devam)

DİZİN	SAYFA NUMARASI
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.	30
<b>Tablo 4.2:</b> Çalışma popülasyonunda ATP III ve IDF tanımlarına göre metabolik sendromun ve koroner arter hastalığının dağılımı.	31
<b>Tablo 4.3:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların klinik özellikleri	32
<b>Tablo 4.4:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların klinik özellikleri	32
<b>Tablo 4.5:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların laboratuvar özellikleri	33
<b>Tablo 4.6:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların laboratuvar özellikleri	34
<b>Tablo 4.7:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan lipid ölçümleri sonuçları.	35
<b>Tablo 4.8:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan lipid ölçümleri sonuçları.	36
<b>Tablo 4.9:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkları	38
<b>Tablo 4.10:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkları	39

## TABLolar DİZİNİ (Devam)

DİZİN	SAYFA NUMARASI
<b>Tablo 4.11:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması	39
<b>Tablo 4.12:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması	40
<b>Tablo 4.13:</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan trigliserid ölçümlerinin sonuçları.	43
<b>Tablo 4.14:</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkı	43
<b>Tablo 4.15:</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması.	44
<b>Tablo 4.16:</b> ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri	47
<b>Tablo 4.17:</b> IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri	48

## 1. GİRİŞ

Metabolik sendrom tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gittikçe büyüyen bir sağlık sorunudur. Koroner arter hastalığı (KAH) gelişimindeki önemli etkisi, toplumdaki sıklığındaki artışın endişe vermesine yol açmaktadır. Metabolik sendrom (MS) terimi bir grup aterosklerotik risk faktörünü kapsar. Bunlar abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz metabolizmasıdır.

Çağımızın en başta gelen sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen MS, daha önceleri sendrom X, insülin direnci sendromu ve ölümcül dörtlü gibi değişik isimlerle adlandırılırken ilk defa 1998'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu isim önerilmiş ve tanımı yapılmıştır. Daha sonra 2001 yılında metabolik sendrom tanısı için ABD Milli Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III'te (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) klinikte kullanılabilecek basit yeni kriterler önerilmiştir. Yakın zamanda Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) MS için tanı kriterlerini yeniden gözden geçirmiş ve yeni kriterler önermiştir.

ABD'de yaşayan erişkinlerde ATP III kriterlerine göre MS prevalansı %24 olarak bulunmuştur. ABD'de yaklaşık 50 milyon kişinin etkilendiği düşünülmektedir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) taramasının 2000 yılı takibinde 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %28'inde, kadınların %45'inde MS tesbit edilmiştir. Türkiye'de metabolik sendrom ve bileşenlerinin yaygınlığının tesbit edilmesi amacıyla planlanan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması'nda (METSAR) MS sıklığı %33.9 bulunmuştur.

Metabolik sendromda kardiyovasküler risk artışının nedeni henüz kesin olarak bilinmemekte, ancak bir çok hipotez öne sürülmektedir. Çalışmalarda MS'li hastalarda koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite belirgin olarak artmış bulunmuştur. MS'nin koroner arter hastalığı olan kişilerin % 50'den fazlasında mevcut olduğu, ve MS tanı kriterlerinin sayısı arttıkça KAH olma ihtimalinin ve ciddiyetinin arttığı görülmüştür. MS olan hastaların KAH ve inme gelişme riskinin 3 kat, kardiyovasküler mortalitelerinin de 5 kat artmış olduğunu tesbit edilmiştir.

Trigliserid yüksekliğinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar açlık düzeylerinden çok postprandiyal trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı açısından risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda koroner arter hastalığı ile postprandiyal hipertrigliserideminin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. MS tanısında Erişkin Tedavi Paneli III'ün ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun önerdiği kriterler çalışmaya alınan hastalara ayrı ayrı uygulanarak tanımlar arasındaki farkların çalışma sonuçlarına etkisinin araştırılması da hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Metabolik sendrom(MS) terimi bir grup aterosklerotik risk faktörünü kapsar. Bunlar abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz metabolizmasıdır.

Metabolik sendrom ilk defa 1923'te Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut hastalığının bir arada olduğu bir sendrom olarak tarif edilmiştir (1). 1988'de Raeven hipertansiyon, glukoz intoleransı, yüksek trigliserid (TG) düzeyleri ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinin düşüklüğü gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunduğu duruma Sendrom X adını vermiştir (2). Daha sonra yapılan çalışmalarda obezite, mikroalbuminüri ve fibrinoliz ve koagülasyon mekanizmalarındaki anormalliklerin de bu sendromla ilişkili olduğu bulunmuştur (3-6).

Çağımızın en başta gelen sağlık sorunlarında biri olarak kabul edilen MS, daha önceleri sendrom X, insülin direnci sendromu ve ölümcül dördü gibi değişik isimlerle adlandırılırken ilk defa 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu isim önerilmiş ve tanımı yapılmıştır (7). DSÖ'nün tanımına göre kişinin MS'i olabilmesi için gerekli kriterler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1:** Dünya Sağlık Örgütü'nün Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

**Metabolik sendrom tanısı için mutlak gerekli olan kriter:**

- Diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ya da insülin direnci

**Metabolik sendrom tanısı için ek tanı kriterleri:** Bu kriterlerden en az ikisinin olması gerekmektedir.

- Kan basıncı yüksekliği:  $\geq 140/90$  mmHg
- Hiperlipidemi: trigliserid düzeyi  $\geq 150$  mg/dl, HDL düzeyi erkeklerde  $< 35$  mg/dl, kadınlarda  $< 39$  mg/dl
- Santral obezite: bel-kalça oranı erkeklerde  $> 0.90$ , kadınlarda  $> 0.85$  ve/veya vücut kütle indeksi  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Mikroalbuminüri: idrar albumin atılım oranı  $\geq 20$  µg/dak ya da albumin-kreatinin oranı  $\geq 20$  mg/g

Daha sonra 2001 yılında metabolik sendrom tanısı için Milli Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'te (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) klinikte kullanılacak basit yeni kriterler önerilmiştir (8). Bu kriterler Tablo 2.2'de özetlenmiştir. ATP III'te belirlenen bu kriterlerden en az 3 tanesinin varlığı MS tanısını koydurmaktadır. Günümüzde bu kriterler yaygın olarak kabul görmüş ve günlük kullanımda yerini almıştır.

**Tablo 2.2:** Erişkin Tedavi Paneli III'ün metabolik sendrom tanı kriterleri

- Abdominal obezite: bel çapının erkeklerde 102 cm'nin, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması
- Serum trigliserid düzeyi > 150 mg/dl olması
- HDL kolesterol düşüklüğü: HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl
- Kan basıncı yüksekliği:  $\geq$  130/85 mmHg
- Açlık serum glukoz düzeyi > 110 mg/dl

2001 yılında ATP III yayınlandıktan sonra açıklanan Kalp Koruma Çalışması (Heart Protection Study, HPS), ALLHAT-LLT, PROSPER, ASCOT-LLA, PROVE IT-TIMI 22 çalışmaları yüksek riskli hasta grubunda hedef lipid profili değerlerini yeniden gözden geçirmeyi gerektirmiştir (9). Bu nedenle NCEP, 2004 yılında yeni bir rapor yayınlamıştır (9). Bu raporda tedavi planında önerilen değişiklikler Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Yakın zamanda Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) MS için tanı kriterlerini yeniden gözden geçirmiştir (10). IDF, MS'in çağımızın epidemileri olan tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığın öncüsü olduğuna inanmaktadır. MS prevelansının populasyonun %20-25'ini kapsadığını, MS'li kişilerin kalp krizi veya inme geçirme riskinin normal popülasyona göre üç, bu nedenlerle ölüm riskinin iki kat artmış olduğunu göz önüne alan vakıf, gittikçe büyüyen bu tıbbi ve ekonomik soruna erken tanı konulabilmesi ve tedavi edilebilmesi için tüm dünyada kabul edilmiş, klinikte kolay kullanılacak, sadece araştırma ortamında uygulanabilecek ölçümler gerektirmeyen tanı kriterlerine ihtiyaç olduğuna karar vermiştir. Bu amaçla 14 Nisan 2005'te yayınlanan ortak görüş bildirisinde önerilen kriterler Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3:** ATP III tedavi algoritmasında önerilen değişiklikler

- Yaşam tarzı değişiklikleri klinik değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler riskin azaltılmasında LDL kolesterolü düşürmenin ötesinde birçok mekanizma ile etki etmektedir.
- Yüksek riskli kişilerde önerilen LDL hedefi <100 mg/dL'dir.
  - Özellikle çok yüksek riskli hastalarda klinik çalışmalarından elde edilen veriler ışığında LDL düzeyinin <70 mg/dL hedeflenmesi bir tedavi seçeneğidir.
  - Eğer LDL  $\geq$ 100 mg/dL ise LDL düşürücü tedavi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte başlanmalıdır.
  - Eğer bazal LDL <100 mg/dL ise, mevcut klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlara dayanarak LDL'yi 70 mg/dL altına çekmek için LDL düşürücü tedavi başlanabilir.
  - Eğer TG düzeyi yüksek veya HDL düzeyi düşük ise, LDL düşürücü ilaçlara bir fibrat ya da nikotinik asit eklenebilir. TG  $\geq$ 200 mg/dL olduğunda HDL-dışı kolesterol düzeyi ikincil bir tedavi hedefidir.
- Orta derecede yüksek riskli kişilerde (2+ risk faktörü ve 10 yıllık riski % 10-20), önerilen LDL hedefi <130 mg/dL; klinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında LDL düzeyinin <100 mg/dL hedeflenmesi bir tedavi seçeneğidir.
- Yeni klinik çalışmalarda elde edilen veriler ışığında düşük riskli gruptaki kişilerdeki tedavi hedeflerinde değişiklik yapılmamıştır.

Santral obezite diğer MS bileşenlerinin herbiri ile, insulin direnci (İD) dahil olmak üzere, bağımsız olarak ilişkilidir. Bu nedenle yeni tanıda öncelikli olarak bulunması gereken kriter olarak belirlenmiştir. İD'nin değerlendirilmesi, klinik pratikte ölçümünün zor olması nedeniyle, mutlak gerekli değildir.

IDF MS ile ilişkili olduğu düşünölen diğer bazı faktörleri de vurgulamıştır, bu faktörler Tablo 2.6'te özetlenmiştir. Bu faktörler araştırma amaçlı olarak kullanılacak ve böylece ileride bu ekstra kriterlerin kardiyovasküler hastalık ve/veya diyabet gelişimi açısından önemi ortaya konacaktır. Bu faktörlerin araştırmalarda kullanılması ile elde edilecek veriler MS tanımının farklı etnik gruplarda geçerliliğini göstermede yardımcı olacak ve gerekirse tanım yeni veriler ışığında yeniden gözden geçirilecektir.



**Tablo 2.4:** Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) metabolik sendrom için yeni tanı kriterleri

<p><b>Metabolik sendrom tanısı için mutlak gerekli olan kriter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Santral obezite:</b> bel çapı Avrupalı erkeklerde <math>\geq 94</math> cm, Avrupalı kadınlarda <math>\geq 80</math> cm (etnik kökene göre belirlenmiş değerler alınacaktır) (Tablo 5)</li></ul> <p><b>Metabolik sendrom tanısı için ek tanı kriterleri:</b> Bu kriterlerden en az ikisinin olması gerekmektedir.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Trigliserid yüksekliği:</b> Trigliserid düzeyinin <math>&gt; 150</math> mg/dL olması ya da bu lipid yüksekliği için tedavi kullanması</li><li>• <b>HDL kolesterol düşüklüğü:</b> Erkeklerde <math>&lt; 40</math> mg/dL, kadınlarda <math>&lt; 50</math> mg/dL ya da bu lipid düşüklüğü için tedavi kullanması</li><li>• <b>Kan basıncı yüksekliği:</b> Sistolik kan basıncının <math>\geq 130</math> mm Hg, diyastolik kan basıncının <math>\geq 85</math> mm Hg olması veya antihipertansif tedavi kullanması</li><li>• <b>Açlık glukoz değeri yüksekliği:</b> Açlık plazma glukoz düzeyinin <math>\geq 100</math> mg/dL olması veya daha önce tip 2 diyabet tanısı almış olması</li></ul> <p>Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dL üzerindeyse OGTT önerilmektedir, ancak metabolik sendrom tanısı için gerekli değildir.</p>
---

**Tablo 2.5:** IDF tarafından bel çevresi için etnik kökene göre önerilen değerler.

Ülke / Etnik grup	Bel çevresi
<b>Avrupalılar</b> ABD'de ATP III önerileri kullanılmaya devam edilecektir.	Erkekler $\geq 94$ cm
	Kadınlar $\geq 80$ cm
<b>Güney Asyalılar</b>	Erkekler $\geq 90$ cm
	Kadınlar $\geq 80$ cm
<b>Çinliler</b>	Erkekler $\geq 90$ cm
	Kadınlar $\geq 80$ cm
<b>Japonlar</b>	Erkekler $\geq 85$ cm
	Kadınlar $\geq 90$ cm
<b>Orta ve güney Amerikalılar</b>	Daha kesin veriler elde edilinceye kadar güney Asya verilerini kullan
<b>Sahra altı Afrikalılar</b>	Daha kesin veriler elde edilinceye kadar Avrupa verilerini kullan
<b>Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Arap) popülasyonu</b>	Daha kesin veriler elde edilinceye kadar Avrupa verilerini kullan

### **2.1.2. MS sıklığı ve MS tanı kriterlerinin dağılımı**

MS'in toplumdaki sıklığı endişe verici boyutlardadır. ABD'de yaşayan erişkinlerde yapılan bir çalışmada ATP III kriterlerine göre MS prevalansı % 24 olarak bulunmuştur (11,12), ABD'de yaklaşık 50 milyon kişinin etkilendiği düşünülmektedir.

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) taramasının 2000 yılı takibinde 2455 kişi, Türk halkında MS'in yaygınlığını belirlemek amacıyla incelendiğinde 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %28'inde, kadınların %45'inde MS tesbit edilmiştir (13). MS'un öğeleri olarak her iki cinsiyette HDL kolesterol düşüklüğü ile hipertansiyonun, kadınlarda da abdominal obezitenin yaklaşık %90 sıklıkla ortaya çıktığı görülmüştür. Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl) olguların çoğunda, glukoz intoleransı her 5 olgunun birinde gözlemlenmiştir. Glukoz intoleransı diyabetik hastalar dışlandığında MS erkeklerde %22.5, kadınlarda %43.5 sıklığında saptanmıştır.

Türkiye'de metabolik sendrom ve bileşenlerinin yaygınlığının tesbit edilmesi amacıyla planlanan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması'nın (METSAR) veri toplama aşaması tamamlanmış ancak henüz yayınlanmamıştır. Dizaynı MN Kardiyoloji dergisinde yayınlanan bu çalışmanın XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sunulan sonuçları Türk Halkı'nda MS sıklığı konusunda önemli bilgiler vermektedir (14,15).

#### **2.1.2.1. METSAR Çalışması**

Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ve İl Sağlık Müdürlüklerince uygun görülen 47 ilde toplam 87 noktada gerçekleştirilmiştir. Bu noktaların 55'ini kentsel, 32'sini ise kırsal noktalar oluşturmaktadır. Türkiye toplamında 4,264 olgu taranarak hem bölgelerin ayrı ayrı, hem de Türkiye genelinin sonuç ve bilgilerine ulaşılması tasarlanmıştır.

Denekler bir gün öncesinden çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve sonraki gün 12 saatlik açlıktan sonra açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol seviyeleri ölçülmüştür. Bel çevresi, kişi ayakta dururken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden, sabit gerilimli, destekli mezura ile ve hastanın bu bölgesi çıplakken ölçülmüştür. Kalça çevresi büyük trokanter düzeyinden özel mezura ile ölçülmüştür.

Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplanmıştır.

**Tablo 2.6:** IDF tarafından önerilen araştırma amaçlı kullanılacak ek metabolik kriterler

Anormal vücut yağ dağılımı	Genel vücut yağ dağılımı Santral yağ dağılımı (CT/MRI) Adipoz doku biyomarkerları: Leptin, adiponektin Karaciğer yağ içeriği (MRS)
Aterojenik dislipidemi (trigliserid yükseklği ve HDL düşüklüğü dışında)	ApoB (veya non-HDL-K) Küçük LDL partikülleri
Glukoz metabolizmasında bozukluk	OGTT
İnsülin direnci (artmış açlık glukozu dışında)	Açlık insulin/proinsulin düzeyleri HOMA-IR Bergman Minimal Modeli ile İD Artmış serbest yağ asitleri (açlık ve OGTT sırasında)
Damar kontrol bozuklukları (kan basıncı yükseklği dışında)	Endotel fonksiyon bozukluklarının ölçümü Mikroalbuminuri
Proinflamatuvar durum	Artmış yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (SAA) Artmış inflamatuvar sitokinler (TNF-alpha, IL-6) Adiponektin plazma düzeylerinde azalma
Protrombotik durum	Fibrinolitik faktörler (PAI-1 vs) Pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen vs)
Hormonal faktörler	Hipofiz -adrenal aksı

Metabolik sendrom araştırmasında verilerin kaydedilmesi amacıyla öykü formu kullanılmıştır. Kişilerin ad ve soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği ve adres bilgileri kaydedilmiştir. Kişilerin yaşam tarzı, herhangi bir tedavi alıp almadıkları öğrenilmiş, alışkanlıkları (alkol, sigara), fizik aktivite durumları, ve beslenme tarzları hakkında bilgi toplanmıştır. Formlar doldurulduktan sonra istatistiksel analiz için uygun bir program ile bilgisayar ortamına alınmıştır. Daha sonra metabolik sendrom kriterleri uygulanarak, metabolik sendrom tanısı alanlar belirlenmiştir.

MS sıklığı tüm örnekleme %33.9 bulunmuştur. Cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerde % 28, kadınlarda %33.9 oranındadır (p <0.001). MS'nin kır /kent dağılımı eşittir (%33.9).

**Tablo 2.7:** Bölgelere göre örneklem sayısal dağılımı (METSAR Çalışması)

<b>BÖLGE</b>	<b>ERKEK</b>		<b>KADIN</b>	
	<b>KIRSAL</b>	<b>KENTSEL</b>	<b>KIRSAL</b>	<b>KENTSEL</b>
MARMARA	112	405	110	458
İÇ ANADOLU	105	243	106	238
DOĞU ANADOLU	88	94	84	93
KARADENİZ	125	121	126	123
G.D. ANADOLU	64	106	64	105
AKDENİZ	140	244	136	246
EGE	102	161	102	163
<b>GENEL</b>	<b>736</b> <b>(%17,3)</b>	<b>1374</b> <b>(%32,2)</b>	<b>728</b> <b>(%17,1)</b>	<b>1426</b> <b>(%33,4)</b>
	<b>2.110</b> <b>(%49,5)</b>		<b>2.154</b> <b>(%50,5)</b>	

**Tablo 2.8:** Metabolik sendrom sıklığının yerleşim ve cinsiyete göre dağılımı (METSAR Çalışması)

	<b>ERKEK</b>	<b>KADIN</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>KIR</b>	26,9	41,1	33,9
<b>KENT</b>	28,6	38,8	33,8
<b>GENEL</b>	<b>28</b>	<b>39,6</b>	<b>33,9</b>

MS sıklığı açısından bölgeler arasında fark saptanmamıştır.

**Tablo 2.9:** Metabolik sendrom sıklığının bölgesel dağılımı (METSAR Çalışması)

<b>BÖLGE</b>	<b>KIRSAL</b>	<b>P</b>	<b>KENTSEL</b>	<b>P</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>P</b>
MARMARA	35,1	AD	31,7	AD	32,4	AD
İÇ ANADOLU	28,4		34,7		32,8	
DOĞU ANADOLU	32		40,1		36,2	
KARADENİZ	36,7		37,7		37,2	
G.D. ANADOLU	29,7		28,9		29,2	
AKDENİZ	36,6		33,1		34,3	
EGE	35,8		35,8		35,8	
<b>GENEL</b>	<b>33,9</b>		<b>33,8</b>		<b>33,9</b>	

AD: anlamlı değil

Bel çevresi örneklem genelinde ortalama 90.88 cm, erkeklerde ortalama 91.71 cm, kadınlarda ortalama 90.07 cm bulunmuştur (p: AD). Bel çevresi ölçümleri kırsal/kent ve bölgelere göre incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş grupları arasındaki dağılım incelendiğinde 30 yaşından sonra bel çevresinde hızlı bir artış olduğu görülmüştür.

ATP III kriterlerine göre abdominal obezite değerlendirildiğinde kadınlarda belirgin olarak fazla oranda saptanmıştır.

**Tablo 2.10:** Abdominal obezitenin örneklemdeki dağılımı (METSAR Çalışması)

CİNSİYET	SIKLIK(%)	p
Erkek	17,2	<0,001
Kadın	54,8	
<b>GENEL</b>	<b>36,2</b>	

Trigliserid yüksekliği ( $\geq 150$  mg/dL) genelde %35.8 oranındadır. Bölgeler arasındaki dağılım incelendiğinde Akdeniz Bölgesi'nde anlamlı olarak yüksek, Marmara Bölgesi'nde düşük bulunmuştur.

Kan şekeri yüksekliği ( $\geq 110$  mg/dL) veya oral antidiyabetik kullanım oranı örneklem genelinde %27.6'dır ve Ege Bölgesinde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

HDL kolesterol düzeyi ortalama 49.16 mg/dL bulunmuştur. HDL düşüklüğü (erkeklerde 40 mg/dL altı, kadınlarda 50 mg/dL altı) genelde %44.1 olarak saptanmıştır. Bölgeler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 2.11:** HDL kolesterol değerlerinin örneklemdeki dağılımı (METSAR Çalışması)

HDL-K	ORT (mg/dL)	HDL-K < 40 %	HDL-K $\geq 40$ %
<b>ERKEK</b>	46,27	38,25	61,75
<b>KADIN</b>	51,99	21,42	78,58
<b>TOPLAM</b>	49,16	29,76	70,24

Kan basıncı yüksekliği ( $\geq 130/85$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı) örneklem genelinde %55.7 oranında bulunmuştur. Doğu Anadolu Bölgesi'nde bu oran %63'e ulaşmaktadır, Marmara Bölgesi'nde ise % 50.1'dir (p<0.001).

### **2.1.3. Metabolik Sendromun Koroner Kalp Hastalığı ile ilişkisi**

MS'nin çağımızda pandemi boyutunda olmasının nedeninin toplumun değişen yeme alışkanlıkları ve modern hayatın kolaylaştırdığı sedanter yaşamdan kaynaklandığı düşünülmektedir. MS'in bu kadar ilgi çekmesi ve endişe uyandırmasının nedeni aterosklerotik damar hastalığı ile gösterilmiş olan ilişkisidir.

Kupio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Çalışmasında MS'li hastalarda koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite belirgin olarak artmış bulunmuştur (16). Bir başka çalışmada MS'nin koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerin % 50'den fazlasında mevcut olduğu, ve MS tanı kriterlerinin sayısı arttıkça KAH olma ihtimalinin ve ciddiyetinin arttığı görülmüştür (17). Isomaa ve arkadaşları MS'li hastaların KAH ve inme gelişme riskinin 3 kat, kardiyovasküler mortalitelerinin de 5 kat artmış olduğunu tesbit etmişlerdir (18). Wong ve arkadaşları MS'li hastalarda subklinik aterosklerozun bir göstergesi olarak koroner arter kalsiyum miktarına bakmışlar ve MS olmayanlara göre belirgin artış saptamışlardır (19).

Metabolik sendrom tanısı, risk faktörlerinin bireysel etkilerinin üstünde ve ötesinde kardiyovasküler riski arttırıyor gibi görünmektedir (16). Bu nedenle MS'in klinik tanısı yüksek riskli hastanın tesbit edilmesinde değerli bir araçtır.

### **2.2. Metabolik Sendrom bileşenleri:**

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler incelenerek ilişkili bulunan metabolik değişkenler arasından çekirdek faktörler saptanmaya çalışılmıştır (20). Bu çalışmalar MS'in başlıca bileşenlerinin santral obezite, dislipidemi, İD ve hipertansiyon olduğunu göstermiştir. Kronik inflamasyon, prokoagulasyon ve bozulmuş fibrinoliz de bu tabloya eklenebilir, ancak günümüz MS kılavuzlarında bunlar tanı kriterleri değildir.

Bir çok risk faktörü MS ile ilişkili bulunmuştur. ATP III'e göre bu sendromun karakteristik bulguları (8):

- Abdominal obezite
- Aterojenik dislipidemi
- Kan basıncı yüksekliği
- İnsülin direnci  $\pm$  glukoz intoleransı
- Protrombotik durum

- Proinflamatuvar durum

Bu bileşenler ilerleyen bölümlerde tek tek gözden geçirilecektir.

### 2.2.1. Abdominal obezite:

Abdominal obezite MS'un en önemli tanı kriterleridir. ATP III tanı kriterlerinde 5 tanı kriterinden biri olarak kabul edilen abdominal obezite, IDF tarafından yakın zamanda güncellenen yeni MS tanı kriterlerinde diğer 4 tanı kriterinden farklı olarak MS tanısı için mutlaka bulunması gereken bir klinik tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Obezite vücut kütle indeksinin (VKİ) (kg cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölümü ile bulunur)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ve fazla kilolu  $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$  olması şeklinde tanımlanır (21). Fazla kilo ve obezite sadece KAH ve inmeye eğilim yaratmakla kalmaz tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa da neden olur (22-24). Obez ya da fazla kilolu olan kişilerde dislipidemi, diyabet ve HT gibi diğer KAH risk faktörleri daha fazla görülmektedir (25,26). Amerikan toplumunda 97 milyon kişinin fazla kilolu ya da obez olduğu tahmin edilmektedir (21).

Obezite toplumda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörü olsa da obezitenin derecesi ile metabolik ve kardiyovasküler anormallikler arasındaki ilişki oldukça heterojendir (20). MS ile en güçlü ilişkisi olan obezite tipi abdominal obezitedir (27). Klinikte bunun tesbitinde bel çapı kullanılmaktadır. Bunun başlıca nedeni vücut kitle indeksi gibi genel obezite göstergelerinin metabolik ve kardiyovasküler riski göstermede hassasiyetlerinin düşük olduğunun anlaşılmasıdır (27).

Bel çapı hem subkutan hem de viseral adipoz dokuyu yansıtır ve santral yağ kütesinin genel bir indeksidir. Viseral adipoz dokunun obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarının baş sorumlusu olduğu öne sürülmektedir (28).

Adipoz doku tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6, leptin, adiponektin ve resistin gibi MS'deki değişikliklerin bir çoğundan sorumlu olan adipositokinleri salgılayan aktif bir sekreatuar organdır (29). Bu moleküllerin bazılarının ateroskleroz ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (30-33).

Obezite aynı zamanda proinflamatuvar bir durumdur. Obezitenin inflamasyon ile ilişkisi ilk defa Hotamışlıgil ve arkadaşlarının TNF- $\alpha$ 'nın adipoz doku tarafından salgılandığını, obezitede bunun arttığını ve hayvan obezite modellerinde TNF- $\alpha$ 'nın İD'ye yol açtığını göstermeleri ile ortaya çıkmıştır (34). Daha sonra yapılan çalışmalarda IL-6, CRP,

makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin obezlerde arttığı saptanarak obezitenin inflamasyon ile ilişkisi kanıtlanmıştır (35-40).

Diğer taraftan adipoz dokudaki makrofajların da proinflamatuvar faktörlerin kaynağı olabileceği ve adipositlerin sekretuar aktivitesini düzenlediği öne sürülmektedir (41). Obez kişilerde mononükleer hücrelerin daha fazla proinflammatuar sitokin ifade ettiği ve anahtar proinflammatuar yazılım faktörü olan NF- $\kappa$ B'ye daha fazla bağlanma eğilimi gösterdiği bulunmuştur (42).

Bu veriler obezitede inflamasyonun bir çok değişik hücrede ve plazmada varolduğunu kanıtlamaktadır.

### **2.2.3. Kan basıncı yüksekliği:**

Milli Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi'ne (National Health and Nutrition Survey) göre en az 65 milyon erişkin Amerikalı ya da ABD'nin erişkin popülasyonunun üçte biri hipertansiftir (kan basıncı  $\geq$  140/90 mm Hg) veya antihipertansif ilaç kullanmaktadır (43). Erişkin Amerikalılar'ın diğer %25'inin kan basıncı prehipertansiyon aralığındadır (sistolik KB 120-139 mm Hg ya da diastolik KB 80-89 mm Hg) (43). Hipertansiyon prevalansı yaşla progresif olarak artmaktadır, öyle ki 65 yaş üstü Amerikalıların yarısından fazlası hipertansiftir.

Yapılan çalışmalarda kan basıncı yüksekliğinin kardiyovasküler riski arttırdığı saptanmıştır (43-49). Bir metanalizde 61 prospektif çalışmaya alınan 958,074 kişinin verileri incelenmiş ve ortalama KB ile vasküler mortalite arasında direkt ilişki bulunmuştur (50). Orta ve ileri yaştaki kişilerde bu ilişki özellikle belirgindir. Kardiyovasküler mortalite KB'ı yükseldikçe artmaktadır. Koroner arter hastalığı olanlarda KB ilişkili ölümlerin % 15'inin prehipertansif aralıkta KB'ı olanlarda görüldüğü tahmin edilmektedir (51).

KB yüksekliği obezite ile güçlü bir ilişki gösterir ve İD olan kişilerde sık görülür (52-56). Etiyolojisi multifaktöryeldir.

ATP III KB'nın 130/85 mm Hg'nin üzerinde olmasının metabolik sendrom tanı kriteri olarak kabul etmiştir (8).

### **2.2.4. Proinflamatuvar durum:**

Proinflamatuvar durum artmış sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6) ve akut faz reaktanı (C-reaktif protein, fibrinojen) düzeyleri ile karakterizedir.



C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ölçümü klinikte proinflatuar durumun saptanmasının en kolay yoludur. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerindeki yüksekliğin MS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57-59). Ridker ve ark. yüksek CRP düzeylerinin MS ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ve bu yüksekliğin diğer metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak majör koroner olay riskini arttırdığını göstermişlerdir (60). MS ile inflamasyon arasındaki bağlantının nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber, MS'in temel bileşenlerinden olan obezitede adipoz dokudan salgılanan artmış sitokinlerin önemli bir faktör olabileceği düşünölmektedir (34-40). Bu sitokinlerin salgısının artması karaciğerde daha fazla CRP üretilmesine yol açmaktadır (61). Bir başka olasılık İD'nin sitokin üretiminde artışa yol açmasıdır (62).

İnflamasyon ile metabolizma arasındaki bağlantılar karmaşıktır ve nedeni ne olursa olsun bu bağlantılar MS'in ateroskleroz ve akut koroner sendrom ile ilişkisini açıklayacak yeni yollar bulmaya yardımcı olabilecek gibi görünmektedir.

Proinflatuar durum değerlendirmesi MS tanı kriterleri içine konulmamış ve ölçümü klinisyenin tercihine bırakılmıştır (8).

### **2.2.5. Protrombotik durum:**

Akut koroner sendromlarda tromboz anahtar rol oynamaktadır. Trombotik olaylar zincirinde hem trombositler hem de koagölasyon faktörleri önemlidir. Myokard enfarktüsüne yol açan asıl hemostatik ya da protrombotik mekanizma henüz kesin olarak saptanamamış olsa da aspirin ve diğer antiplatelet tedavilerle riskin azaltılması trombosit hiperagregabilitesini düşöndürmektedir (63).

KAH ile ilişkili diğer hemostatik faktörler plazma plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve fibrinojendir. Bu faktörlerin düzeyleri uzun süre yüksek kaldığında akut koroner sendrom sıklığının arttığı görölmüştür (64,65). Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve sitokin düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda artar. Buna dayanarak protrombotik ve proinflatuar durumların metabolik olarak ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Artmış koroner risk ile ilişkili olduğu bulunan diğer hemostatik risk faktörleri: aktive faktör VII, doku plazminojen aktivatörü, von Willebrand faktörü, faktör V Leiden, protein C ve antitrombin III'tür (65). Yapılan çalışmalarda bu moleküllerden bazılarının metabolik sendromda arttığı bulunmuştur.

Bu faktörler klinik pratikte rutin olarak ölçülmemektedir. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) Framingham risk skorlamasına göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski % 10'un üstünde olan kişilere aspirin profilaksisi önermektedir (66).

### **2.2.6. Aterojenik dislipidemi:**

Dislipidemi MS'in en önemli bileşenlerindedir ve artmış trigliserid (TG) ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile karakterizedir (67,68). Plazma LDL kolesterol düzeyleri MS'li hastalarda genelde normal sınırlardadır, ancak sık olarak LDL partiküllerinin normalden küçük ve yoğun olduğu görülür (67,68). Bunun kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

#### **2.2.6.1. Trigliseridler:**

MS'de TG düzeylerindeki yükselmenin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, hücre kültürlerinde yapılan çalışmalara dayanarak İD olan durumlarda periferden karaciğere serbest yağ asiti akışındaki artışın hepatik TG sentezini indüklediği, bunun da TG'den zengin VLDL salgılanmasına yol açtığı düşünülmektedir (68). Ancak MS'de görülen yüksek TG düzeylerinin nedenini multifaktöryel olduğu ve karaciğere serbest yağ asiti akışındaki artışın nedenlerden sadece biri olduğu muhtemeldir.

Bir çok epidemiyolojik çalışmada TG düzeyleri ile KAH arasında pozitif ilişki saptanmıştır (69,70). Ancak başlangıçta, yapılan çok değişkenli analizler TG'leri KAH için bağımsız risk faktörü olarak göstermemiştir (71). Bunun nedeni artmış TG düzeyleri ile ilişkili olan çok sayıda değişkenin bulunmasıdır. Serum TG düzeyindeki yükselmeler total, LDL ve HDL kolesterol ile yakın korelasyon nedeni ile gölgelenebilir. Obezite, HT, Diyabet ve sigara gibi lipid dışı risk faktörleri ile bazı yeni ortaya çıkan risk faktörleri (İD, glukoz intoleransı, protrombotik durum) de TG'ler ile ilişkilidir (72). Tüm bunlara dayanarak, artmış risk TG düzey yükselmesi ile bağımsız olarak açıklanamasa da, TG düzeyleri yüksek olan kişilerin KAH riski artmıştır.

Son yıllarda yayınlanan meta analizlerde artmış TG düzeylerinin KAH için bağımsız risk faktörü olarak bulunması TG'lere ilgiyi yeniden alevlendirmiştir (69, 70). TG'den zengin bazı lipoproteinlerin (TGZLP) aterojenik olduğu düşünülmektedir.

Aterojenik TGZLP'lere en olası adaylar çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve ara dansiteli lipoproteinlerin (IDL) oluşturduğu kalıntı lipoproteinlerdir. Bunlar LDL'nin bir çok özelliğini taşıyan kolesterolden zenginleştirilmiş moleküllerdir. Yapılan araştırmalarda bu

moleküllerin aterojenik olduğu gösterilmiştir (71-76). Lipoprotein kalıntılarının birikmesiyle karakterize genetik hiperlipidemiler incelendiğinde prematür KAH ve periferik vasküler hastalık insidansında artış görülmüştür (77, 78). Bazı klinik çalışmalarda bu moleküllerin KAH ve koroner ateroskleroz için kuvvetli belirteçler olduğu gösterilmiştir (79-89). Bu lipoproteinleri azaltmaya yönelik tedaviler (fibratlar, nikotinik asit, statinler) ile yapılan çalışmalarda KAH riskinin azaldığı görülmüştür (90-103).

TG yüksekliğinin pek çok sebebi olabilir (Bkz. Tablo 12). Belirtilen bu sebeplerden hiçbiri kişide yoksa serum TG düzeylerinin 100 mg/dl'nin altında olması beklenir. Serum TG düzeylerinde yükselmeye yol açan nedenler arasında en sık görülenler fazla kilo / obezite ve fiziksel inaktivitedir.

**Tablo 2.12:** Artmış serum trigliserid düzeyinin nedenleri

1. Fazla kilo ve obezite
2. Fiziksel inaktivite
3. Sigara
4. Aşırı alkol alımı
5. Çok yüksek miktarda karbonhidrat içeren diyetler (total enerjinin %60'ından fazlası)
6. Diğer sistemik hastalıklar (tip 2 diyabet, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom)
7. Bazı ilaçlar (kortikosteroidler, HIV için kullanılan proteaz inhibitörleri, beta adrenerjik blokerler, östrojenler)
8. Genetik faktörler

ATP II'de TG ile KAH ilişkisinin zayıf olduğu düşünülerek TG düzeyleri daha tutucu bir yaklaşımla incelenmiş (104), ancak ATP III'te yeni çalışmaların verileri ışığında TG düzeylerinin sınıflaması tekrar yapılmıştır (Bkz. Tablo 13).

**Tablo 2.13:** Serum trigliseridlerinin sınıflaması

Trigliserid kategorisi	ATP II düzeyleri(mg/dl)	ATP III düzeyleri(mg/dl)
Normal	<200	<150
Sınırdan yüksek	200-399	150-199
Yüksek	400-1000	200-499
Çok yüksek	>1000	>500

Yüksek TG düzeyleri, tek değişkenli analizlere dayanılarak, artmış risk belirteci olarak kabul edilmektedir (69-71). Bu bağlamda TG düzeylerindeki yükseklik aterojenik kalıntı lipoproteinler, diğer lipid risk faktörleri (küçük yoğun LDL, düşük HDL), diğer lipid dışı risk faktörleri (KB yüksekliği), İD, glukoz intoleransı ve protrombotik durumlar için belirteç olarak görülebilir (8). Böylece TG düzeylerinin ölçümü risk altındaki kişilerin saptanmasına yardımcı olmaktadır. TG seviyesi 200 mg/dl'nin üzerine çıktığında KAH riskinin LDL kolesterol düzeyine göre tahmin edilenden çok daha fazla arttığı gösterilmiştir (80). Bu nedenlerle ATP III, trigliserid sınıflamasını orta düzeydeki yükselmelere dikkat çekmek amacıyla değiştirmiştir.

#### **2.2.6.2. HDL kolesterol:**

Düşük HDL kolesterol (HDL) düzeylerinin artmış KAH mortalite ve morbiditesiyle ilişkili olduğuna dair güçlü epidemiyolojik veriler mevcuttur (105,106). Yüksek HDL ise risk azalması ile birlikte dir. Epidemiyolojik veriler HDL'de %1'lik zalmanın KAH riskinde %2-3 artışa yol açtığına işaret etmektedir (105). Epidemiyolojik çalışmalar HDL'nin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bir çok prospektif çalışmada HDL-K'nin KAH riski ile en fazla korelasyon gösteren lipid risk faktörü olduğu bulunmuştur (107,108).

Düşük HDL düzeyleri ile KAH gelişimi arasındaki ilişki henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Bir teori HDL'nin aterosklerotik sürece direkt olarak katıldığı şeklindedir (109). Bazı deneysel çalışmalarda yüksek HDL düzeylerinin aterogenezden koruduğu görülmüştür. HDL in vitro ortamda kolesterolün aterosklerotik lezyonlardaki köpük hücrelerinden dışarı akışını sağlamaktadır (ters kolesterol transportu) (110). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda HDL'nin antioksidan ve antiinflammatuar etkileri ile de aterogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (111, 112). HDL eksiğinin bazı genetik formlarında KAH riski artarken, diğerlerinde artış gözlenmemektedir (113, 114). Bu bulgu HDL'nin bazı alt gruplarının aterogenezde katkısı olduğunu düşündürmektedir.

HDL'nin aterogenezdeki doğrudan rolü epidemiyolojik çalışmalarda saptanan kuvvetli prediktif gücü açıklamamaktadır. Düşük HDL düzeyi çoğunlukla diğer aterojenik faktörlerle birlikte dir. Çoğu kişide düşük HDL, artmış TG düzeyleri, kalıntı lipoproteinler ve küçük yoğun LDL varlığı ile ilişkilidir (115).

**Tablo 2.14:** HDL düşüklüğünün nedenleri

1. Yüksek trigliserid düzeyi
2. Fazla kilo ve obezite
3. Fiziksel inaktivite
4. Sigara
5. Çok yüksek miktarda karbonhidrat içeren diyetler (total enerjinin %60'ından fazlası)
6. Tip 2 diyabet
7. Bazı ilaçlar (anabolik steroidler, beta adrenerjik blokerler, progesteronlar)
8. Genetik faktörler

HDL düzeyleri ile KAH arasındaki ters ilişki süreklilik göstermektedir, bir eşik değeri tesbit edilememiştir. Bu nedenle düşük HDL düzeyinin herhangi bir kategorik sınıflaması gelişigüzel olacaktır. ATP II'de düşük HDL düzeyi <35 mg/dL olarak belirlenmiş; bu tercihte HDL'nin direkt olarak ateroskleroza yol açtığı düşüncesi rol oynamıştır (104). Son zamanlarda ise HDL'nin diğer risk faktörlerinin belirteci olarak önemi vurgulanmaktadır (116). ATP III'te bu nedenle hem erkeklerde, hem de kadınlarda HDL 40 mg/dL altında olduğunda düşük olarak tanımlanmıştır (8). Kadınlarda HDL düzeylerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir, ancak ATP III kadınlar için farklı bir düşük HDL düzeyi belirlememeyi, düşük riskli kişilere LDL düşürücü ilaç başlanmasını önlemek amacıyla, tercih etmiştir.

MS tanısı için ise, yaşam tarzı değişikliklerini daha fazla gündeme getirmek amacıyla, daha yüksek bir HDL düzeyi (<50 mg/dL) kadınlarda risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Framingham Kalp Çalışması gibi prospektif çalışmalarda yüksek HDL kolesterol düzeylerinin KAH riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). Yüksek HDL ( $\geq 60$  mg/dL) ATP III'te negatif risk faktörü olarak tanımlanmıştır (8).

Nikotinic asit ve fibratlarla yapılan çalışmalarda HDL'deki yükselmenin bu ilaçların sağladığı risk azalmasının bir parçası olduğu gösterilmiştir (90-92). Statin tedavisi ile HDL düzeyinde sağlanan küçük azalmanın risk azalmasına ne kadar katkıda bulunduğu bilinmemektedir. HDH düzeylerinin obezite, fiziksel inaktivite ve sigara kullanımına azaltarak yükseltilmesinin bir çok risk faktöründe değişiklik yaratarak yararlı olacağı düşünülmektedir.

### 2.2.7. İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransı

İnsülin direnci karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda bulunan hücrelerin insülin etkilerine hassasiyeti azaldığında ortaya çıkar. Glukoz hücreler tarafından alınamaz; kan glukoz düzeyleri yükselir. Bunun sonucunda insülin salgısı sürekli uyarılarak glukozun kullanımını sağlanmaya çalışılır, hiperinsülinemi ortaya çıkar. Sürekli artan miktarlarda insülin salgılanması zamanla pankreasta insülin salgısından sorumlu olan beta hücrelerinin tükenmesine yol açar. Pankreas yeterince insülin üretemeyecek hale geldiğinde kişi hiperglisemik olur ve tip 2 diyabet tanısı alır.

MS'li kişilerin çoğunda İD bulunmaktadır. Bir çok araştırmacı MS patogenezinde İD'nin obeziteden daha önemli bir rol oynadığını savunmaktadır (117). İD ve hiperinsülineminin diğer metabolik risk faktörlerinin ortaya çıkmasına neden oldukları öne sürülmektedir. Ancak İD'nin obezite ile yakın ilişkisi İD'ye bağımsız olarak bir rol vermeyi engellemektedir. İD genellikle vücutta artan yağ miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Buna rağmen vücuttaki yağ miktarının herhangi bir düzeyinde farklı seviyede İD saptanabilir (118).

İD, hiperinsülinemi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki çok yönlüdür. İD'nin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu teorisi son otuz yıldır gündemdedir. İD durumunda hiperinsülinemi, artmış trigliseridler, düşük HDL kolesterol ve hipertansiyon gibi aterosklerotik faktörler birarada ortaya çıkmaktadır.

İD tip 2 diyabet patogenezinde erken safhada ortaya çıkan bir durumdur. İD olan kişilerin tümünde diyabet gelişmez, ancak büyük kısmında eninde sonunda diyabetin ortaya çıktığına dair kanıtlar vardır (119). İD ile hiperinsülineminin vasküler hastalık gelişimindeki katkıları tartışma konusudur. İD'nin tartışmasız olarak bilinen vasküler yapı üzerindeki negatif etkileri ise yol açtığı dislipidemi, inflammatuar mediyatörlerde artış ve sempatik sinir sisteminde aktivasyon ile giden anormal sodyum dengesidir. İD olan kişilerde lipid metabolizması bozulmuştur ve bu bozukluk düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeyleri ile karakterizedir. Bu kişilerde LDL partiküllerinin küçük ve yoğun olduğu görülür. Küçük, yoğun LDL partikülleri karaciğerden çok damar duvarındaki LDL reseptörleri tarafından dolaşımdan temizlendiklerinden daha aterojeniktirler. Küçük, yoğun LDL partikülleri daha kolay oksitlenirler ve glukolize olular, bu da aterojenik potansiyellerini artırır.

Hiperinsülinemi ve santral obezite genellikle İD'ye eşlik eder. Bu kombinasyonun VLDL üretiminde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Karaciğerden VLDL salınımını düzenleyen başlıca faktörler olan plazma glukoz düzeyi ve serbest yağ asitlerinin İD durumunda artması VLDL düzeyinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde TG düzeyinin

yükselmesi de apolipoprotein B'nin yıkımına ve daha fazla VLDL'nin sentezlenip salınmasına yol açar. Lipoprotein lipaz aktivitesi azaldığından VLDL'nin plazmadan temizlenmesi azalır. Bütün bunların sonucunda HDL düşer, TG zengin partikül sayısı artar ve daha küçük, yoğun LDL partikülleri ortaya çıkar.

Birçok çalışmada İD'nin KAH ile ilişkisi gösterilmiştir. Paris Prospektif Çalışması ve Helsinki Polisi Çalışmasında İD ile KAH olayları arasında pozitif ilişki bulunmuştur (120-122). Paris Prospektif Çalışması 7,028 orta yaşlı erkeğin 11 yıl takip edildiği bir çalışmadır. Hastalar bazal glukoz durumlarına göre sınıflandıklarında bilinen diyabeti olanların yeni diyabet tanısı alanlar, bozulmuş glukoz toleransı olanlar veya glukoz toleransı normal olanlarla karşılaştırıldığında KAH mortalite hızlarının daha yüksekte olduğu görülmüştür. Bu çalışmada açlık plazma insülin düzeyinin artmış KAH riskini öngören bir faktör olduğu saptanmıştır. Amaçlarından biri de İD'nin KAH gelişimine etkisini araştırmak olan Helsinki Polisi Çalışmasında, 22 yıllık takip sonucunda insülin düzeyi yükseldikçe KAH olay sıklığının arttığı bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar yalnız erkeklerde yapılmıştır, sonuçlarının tüm populasyona genellenebilirliği tartışmalıdır.

Toplumda Ateroskleroz Riski Çalışmasında (ARIC), 6 yıllık takip süresince 15,792 kadın ve erkek ateroskleroz etiyolojisi açısından takip edilmiştir (123). Arteriyel sertlik ölçümleri, insülin, glukoz ve lipid düzeyleri takip edilmiş ve kardiyovasküler risk faktörleri (örn. kolesterol ve trigliserid düzeyleri, hipertansiyon, vücut kitle indeksi) ile ilişkileri analiz edilmiştir. Artmış açlık insülin ve glukoz düzeyleri arteriyel sertlik ile ilişkili bulunmuştur.

Zavaroni ve arkadaşları, diyabetik ve obez olmayan, glukoz toleransı bozuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada hiperinsülinemik kişilerin normoinsülinemik olanlara göre trigliserid, LDL ve sistolik kan basınçlarının yüksek olduğunu saptamışlardır (124).

Ruige ve arkadaşlarının 12 çalışmadan yaptığı metaanalizde insülinin kardiyovasküler hastalık için zayıf ama pozitif bir indikatör olduğunu saptamışlardır (125). Quebec Kardiyovasküler Çalışması hiperinsülineminin KAH gelişiminde etkili olduğunu gösteren en güçlü kanıtları ortaya koyan çalışmadır (126). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra açlık insülin düzeylerinin KAH'nı öngörmede kuvvetli belirteçler olduğu saptanmıştır.

İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışmasında (IRAS), İD ile karotis arter ateroskleroza arasındaki ilişki kozmopolit büyük bir populasyonda incelenmiştir (127). İspanyollarda ve İspanyol kökenli olmayan Avrupalı Amerikalılarda İD ile karotis arter intima media kalınlığı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu ilişki geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine göre

düzeltilme yapıldıktan sonra azalmış ancak tamamen kaybolmamıştır. Bu ilişki Afrika kökenli Amerikalılarda saptanmamıştır.

Kardiyovasküler hastalık, İD, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çok çalışma yapılmıştır. Artmış insülin düzeylerinin KAH risk faktörleri ve KAH gelişimi üzerinde negatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak ilişkinin karmaşık olduğu açıktır ve insülinin bu değişiklikleri ortaya çıkarma mekanizmaları halen araştırılmaktadır. Kadınlarda ve yaşlılarda bu ilişkinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **2.3. Postprandiyal Hipertrigliseridemi**

### **2.3.1. Lipoprotein metabolizması ve fizyolojisi:**

Kanda taşınan majör nötral lipidler (esterifiye kolesterol ve TG) aköz solüsyonlarda çözünmezler ve birtakım hidrofilik ve hidrofobik amfipatik moleküllerden oluşan bir kaplama ile plazmadan korunmaları gerekir. Lipoproteinler değişik lipid ve proteinlerin plazmada taşınmasını sağlayan makromoleküllerdir. Fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre lipoproteinler sınıflara ayrılır:

1. Şilomikronlar
2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)
3. Orta dansiteli lipoproteinler (IDL)
4. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)

Hidrofobik TG ve kolesterol ester molekülleri lipoproteinin çekirdeğini oluşturur, bunun etrafını fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinlerden oluşan bir tabaka sarar. Apolipoproteinler plazmadaki lipid transportunun düzenlenmesinden sorumludur. Apolipoproteinler içinde en önemlileri:

1. Apolipoprotein B-100: karaciğerde üretilen VLDL, IDL ve LDL'nin salınımı için gereklidir.
2. Apolipoprotein B-48: Apolipoprotein B-100'ün ligasyona uğramış formudur, şilomikronların ince barsaktan salınımı için gereklidir.
3. Apolipoprotein A-I: HDL yapısındaki majör yapısal proteindir. Hüresel serbest kolesterolü kabul eder ve plazma lesitin kolesterol açıl transferaz enziminin önemli bir aktivatörüdür, ters kolesterol transportunda önemli rol oynar.

TG'ler şilomikronlar ve VLDL'deki majör lipidlerdir, ancak VLDL ve şilomikron kalıntılarının aynı zamanda büyük miktarda kolesterol taşıma potansiyeli de vardır.



Lipoprotein TG sentezi ince barsak ve karaciğerde gerçekleşir. Plazmaya geçtikten sonra şilomikron ve VLDL moleküllerindeki TG'ler lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz tarafından hidrolize edilirler. Bu reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğer, kas ve adipoz doku tarafından alınır. Şilomikron ve VLDL'deki G'ler LDL ve HDL'deki kolesteril esterleri ile yer değiştirebilirler. Bu değişim kolesteril ester transfer proteini aracılığıyla yapılır.

### **2.3.2. Postprandiyal lipoprotein metabolizması:**

Normalde hem TG'lerin postprandiyal (PP) plazma düzeyleri, hem de VLDL partiküllerinin LDL'ye dönüşümü lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimleri tarafından düzenlenmektedir. Lipoprotein lipaz lipoprotein TG'i serbest yağ asitleri, monoglisidler ve diglisidlere çevirir, böylece yağ asitlerinin periferik dokularca alınabilmesini sağlar. Hepatik lipaz TG ve fosfolipidleri şilomikron ve VLDL kalıntılarında alarak karaciğere şilomikron alımını artırır. Normal lipoprotein transportunda dominant lipoproteinler LDL ve HDL'dir, TG ve VLDL düşük düzeylerde bulunur.

Yemek sonrası, diyetle alınan yağ hidrolize uğrar. Oluşan serbest yağ asitleri, monoglisidler ve diglisidler ince barsak hücrelerince büyük, TG'den zengin şilomikron partiküllerine dönüştürülür. Bunların yapılarında apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-IV ve apolipoprotein B-48 bulunur. Apolipoprotein B-48 sentezi ve mikrozomal TG transfer proteinlerinin normal aktivite göstermesi şilomikron oluşumu için şarttır. Kan ve lenfe salındıktan sonra apolipoprotein C-II, apolipoprotein C-III ve apolipoprotein E şilomikron yapısına katılır. Adipoz doku ve kastaki kapiller yataklarda lipoprotein lipaz karşılaşan şilomikronlar hidrolize olur. Oluşan serbest yağ asitleri adipositler tarafından alınarak yağa dönüştürülebilir ya da miyositlerce enerji üretiminde kullanılabilir. Apolipoprotein C-II ve apolipoprotein C-III arasındaki denge lipoprotein lipazın şilomikronları hidrolize etmedeki etkinliğini belirler.

Şilomikron kalıntıları lipolitik süreç sonucunda TG'lerinin % 75'ini kaybeder, buna karşılık kolesteril esterleri ve apolipoprotein E açısından zenginleşirler. Şilomikron kalıntıları hepatositlerdeki birçok reseptör ile etkileşerek hızla kandan temizlenir.

Glisemik kontrolü kötü olan tip 1 diyabetik hastalarda lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak TGZLP, şilomikronlar ve VLDL'nin konsantrasyonları artar. Tip 2 diyabette ise İD VLDL partiküllerinin aşırı salınımına, bu da hipertrigliseridemi ve PP lipemiye yol açar; yüksek TG düzeyleri de HDL konsantrasyonunun düşmesine yol açar.

Artan VLDL lipoprotein lipaz için şilomikronlarla yarışır, PP hipertrigliserideminin oluşma mekanizmasının bu olduğu düşünülmektedir.

Şilomikron kalıntıları, VLDL veya bunun kalıntıları aterojenik sürecin başladığı damar duvarının subendotelyal boşluğuna geçmektedirler. Kandaki TG'den zengin partiküllerin büyüklüğü önemlidir, çünkü çok büyük partiküller subendotelyal aralığa geçememektedir. TG'den zengin partiküllerin sayısı aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sürecini etkilemektedir. Partikül sayısının fazla olması, damar duvarından geçme ve duvarda kalma ihtimallerini arttırmaktadır. Herhangi bir TG düzeyi için daha fazla partikül, daha küçük, daha aterojenik partiküller anlamına gelir. TGZLP'lerin kolesterol içeriği de önemlidir. Kolesterolde daha zengin partikülleri olan kişilerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir. Bu ilişki, şilomikron ve VLDL kalıntılarının apolipoprotein E'nin eksikliği nedeniyle kanda biriktiği disbetalipoproteinemik hastalarda ateroskleroz riskinin artmış olması ile kanıtlanmıştır (128).

Birçok çalışmada PP lipidler ve lipoproteinlerle ateroskleroz riski arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Apolipoprotein B-48, TG ve retinil palmitatın PP artmış düzeylerinin erkeklerde koroner arter hastalığı varlığını gösterdiği bulunmuştur (129-132). Kalıntı lipoproteinlerin plazmada birikmesi sadece aterojenik bir lipoprotein profiline işaret etmemekte, aynı zamanda aktive faktör VII aktivitesini (prokoagulan etki) ve plazminojen düzeyini (antifibrinolitik etki) arttırarak aterogeneze direkt katkıda bulunmaktadır (133).

Günlük hayatta birçoğumuz sadece 3 ana öğün yemez aralarında atıştırırız. Bu nedenle gerçekten aç kaldığımız dönem kahvaltıdan önceki birkaç saattir. Oysa ateroskleroz ile lipidler arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda hep açlık lipid düzeylerine bakılmıştır. Birçok kişinin günün büyük kısmını PP durumunda geçirdiği düşünülecek olursa ateroskleroz için risk faktörlerini araştırırken PP lipid düzeylerine bakılması daha uygun olabilir.

İlk kez Zilvermit 1979'da aterogenezin PP bir olay olduğunu öne sürmüştür (134). Daha sonraları oral yağ yükleme testleri sonrası PP lipid düzeylerindeki değişiklikleri inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. PP TG konsantrasyonlarının, açlık TG veya HDL düzeylerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile çok değişkenli analizde KAH için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (132).

TG ve TGZLP'lerin KAH gelişimindeki rolleri üzerinde çok tartışma vardır. Bazı klinik çalışmalarda PP lipoproteinlerin KAH'da etkileri olduğu gösterilmiştir. Bazı vaka kontrollü çalışmalarda TG'lerin tepe ve geç PP düzeyleri ile barsaktan emilen TG'lerin göstergesi olan retinil palmitat düzeylerinin KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (131, 132,

135-137). Bir başka çalışmada genç erkeklerde MI sonrası, küçük şilomikron kalıntılarının postrandiyal plazma düzeylerinin koroner aterosklerozun ilerlemesi ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (138). Boccalandro ve ark, akut koroner sendrom sonrası 50 kişi ile 50 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında 30 gün sonunda akut koroner sendromlu kişilerde açlık TG ve VLDL düzeyleri ile PP TG düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (139).

Yağ alımı sonrası ortaya çıkan trigliseridemiye hem intestinal (apo B-48 içeren şilomikronlar ve şilomikron kalıntıları), hem de karaciğer kaynaklı TGZLP (apo B-100 içeren VLDL ve VLDL kalıntıları) katkıda bulunur (140, 141). Karotis intima media kalınlığı (IMK) değerlendirilerek yapılan bir çalışmada orta yaşlı erkeklerde konvansiyonel klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak PP trigliserideminin erken ateroskleroz gelişiminde oldukça güçlü bir belirteç olduğu bulunmuştur (142). Karotis IMK incelenen diğer çalışmalarda PP TG, PP TG tepe düzeylerinin ve geç PP TG düzeylerinin sağlıklı, normolipemik ya da hafif – orta derecede hiperlipidemik kişilerde bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak erken karotis aterosklerozu ile ilişkili bulunmuştur (143-145). Grondholdt ve ark, 85 hastalık çalışmalarında açlık TG ve plazma VLDL düzeyleri ile birlikte PP şilomikron kalıntıları, VLDL TG'leri ve PP TG eğrisinin altında kalan alanın karotis arterlerdeki ekolusent plak varlığı için bağımsız belirteçler olduğunu göstermişlerdir (146). Aynı araştırmacılar bir başka çalışmada TGZLP açlık ve PP düzeylerinin karotis arterlerde lipidden zengin, hassas plak varlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (147).

### **2.3.3. Lipid Yükleme Protokolleri**

PP lipid düzeylerinin sağlıklı olarak ölçülebilmesi için standardize edilmiş bir lipid yüklemesi yapılması gerekmektedir. Çalışmalarda bu amaçla birçok değişik protokol kullanılmıştır.

Karpe ve arkadaşları, normolipidemik, sağlıklı kişilerde oral lipid yüklemesine TG cevabını araştırdıkları çalışmalarında soya yağı, glukoz, kurutulmuş yumurta sarısı, yumurta beyazı ve sudan oluşan bir karışımı hastaların içmesini sağlamışlardır (148). Vücut yüzey alanı metre karesine 50 gr lipid verilmiştir.

Bir başka çalışmada süt, yağ, fıstık yağı, çikolata ve sudan oluşan bir karışım normolipidemik genç erkeklerde gece ve gündüz verilen oral lipid yükleme testlerine cevabı araştırmak amacıyla kullanılmıştır (149).

Oral lipid yükleme amacıyla karışımlar dışında yağdan zengin yemeklerin verilmesi yöntemi de kullanılmıştır. Çalışmanın yapıldığı bölgenin yeme alışkanlıklarına göre soya yağı, krema, fıstık, yumurta, süt kombinasyonları ile %50-70 oranında yağ içeren, toplam yağ içeriği ortalama 60 gr olan yemekler verilerek PP lipid düzeyleri ölçülmüştür (142, 150-153).

Oral lipid yükleme testlerinden hangisinin daha iyi sonuç verdiği bilinmemektedir. Ancak yağdan zengin yemek şeklindeki yüklemelerin daha iyi tolere edilebildiği görülmüştür. Standart bir oral lipid yükleme testi ya da verilmesi gereken yağ miktarı belirlenmemiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya Ağustos 2004 – Nisan 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilen ve koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen hastalar alınmıştır.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 8 Temmuz 2004 tarihli 2004/AP-556 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 30 yaşın üstünde olmak
- Son 6 ay içinde koroner anjiyografi ile koroner arterlerinin görüntülenmiş olması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik karaciğer hastalığı
- Diabetes mellitus Tip 1 ve 2
- Romatolojik hastalıklar
- Hipotiroidi
- Lipid düşürücü ilaç kullanımı
- Gastrointestinal sistem absorpsiyon bozuklukları, enteropatiler
- Akut miyokard enfarktüsü, kararsız anjina pectoris
- Vitamin B12, folik asit eksikliği

Hastanemize koroner anjiyografi yapılmak üzere yatan ve çalışmadan dışlanma kriterleri olmayan tüm hastaların kan basınçları, boy ve ağırlıkları, bel çapları, risk faktörleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Bu hastalar koroner anjiyografi sonrasında koroner anatomileri ve metabolik sendrom varlığına göre 4 gruba ayrıldılar.

Erişkin Tedavi Paneli III'e göre metabolik sendrom tanısı belirtilen aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesinin varlığı ile konuldu:

1. Abdominal obezite: bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması
2. Trigliserid düzeyi  $\geq$  150 mg/dl
3. HDL kolesterol: kadınlarda 50 mg/dl, erkeklerde 40 mg/dl üzerinde olması
4. Kan basıncı  $\geq$  130/85 mm Hg olması

5. Açlık kan şekeri  $\geq 110$  mg/dl olması

IDF' e göre metabolik sendrom tanısı belirtilen aşağıdaki kriterlerin varlığı ile konuldu:

1. Santral obezite: bel çapı erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm (Metabolik sendrom tanısı için mutlak gerekli olan kriter)
2. Trigliserid düzeyinin  $> 150$  mg/dL olması
3. HDL kolesterol düşüklüğü: Erkeklerde  $< 40$  mg/dL, kadınlarda  $< 50$  mg/dL
4. Kan basıncı yüksekliği: Sistolik kan basıncının  $\geq 130$  mm Hg, diyastolik kan basıncının  $\geq 85$  mm Hg olması veya antihipertansif tedavi kullanması
5. Açlık glukoz değeri yüksekliği: Açlık plazma glukoz düzeyinin  $\geq 100$  mg/dL olması (2-5 numaralı kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir).

Kan basıncı ölçümleri kişiler sırtı destekli, dik şekilde otururken, sağ koldan, civalı tansiyon aleti ile yapıldı. Ölçüm öncesi, kişi en az 5 dakika istirahat etti, 30 dakika içinde sigara ve kafein (kahve, kola) almadı. Hem sağ kol, hem de sol koldan ölçüm yapıldı, daha yüksek ölçülen koldan 2 dakika sonra ikinci bir ölçüm alındı. İlk ölçüm ile ikinci ölçüm arasındaki fark 5mmHg'dan daha fazlaysa, üçüncü bir ölçüm yapılması sağlandı.

Bel çevresi, kişi ayakta dururken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden, sabit gerilimli, destekli mezura ile ve hastanın bu bölgesi çıplakken ölçüldü.

Hastalar aşağıda belirtildiği şekilde 4 gruba ayrıldılar:

1. Koronerleri normal, metabolik sendromu olmayan hastalar
2. Koronerleri normal, metabolik sendromu olan hastalar
3. Koroner arter hastalığı olup metabolik sendromu olmayan hastalar
4. Hem koroner arter hastalığı, hem de metabolik sendromu olan hastalar

PP lipid düzeylerinin ölçümü için yağ yüklemesi yapılması gerekmektedir. Çalışmalarda bu yükleme yağdan zenginleştirilmiş enteral solüsyonlarla ya da yüksek kalorili, yağ içeriği fazla olan yemeklerle yapılmıştır. Bu çalışmada tolere edilmesi ve sağlanması daha kolay olan kahvaltı tercih edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalara 891 kkal, % 60 yağ, % 16.8 protein ve % 23.2 karbohidrattan oluşan bir kahvaltı verilmesini planlanmıştır. Hastalara verilen kahvaltının detayları Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1:** Hastalara oral lipid yüklemesi için verilen kahvaltının detayları

	Protein (g)	Yağ (g)	Karbonhidrat (g)	Enerji (kkal)
Kaşar peyniri (60 g)	16.2	19.2	0.84	242
Süt (200 cc)	6.6	6.6	9.4	122
Yumurta (50 g)	6.05	5.6	0.6	79
Tereyağ (15 g)	0.135	12.165	0.015	107.5
Ceviz (15 g)	2.22	9.6	2.37	92.25
Ekmek (75 g)	6.08	0.6	42.3	207
Zeytin (15 g)	0.36	4.2	0.22	41.4
TOPLAM g (%)	37.6(16.8)	57.9(60)	55.7(23.2)	891

Koroner anjiyografi (KAG) sonrası hastanede yatmakta olan hastalara lipid yükleme testi anjiografinin ertesi günü yapıldı. Bir gece önce hastalar akşam yemeğinden sonra su dışında yiyecek ya da içecek hiçbir şey almadılar. Anjiyografi sonrası kontrast nefropatisinden korumak amacıyla tüm hastaların en az 3000 cc oral hidrasyonu sağlandı.

KAG'ın ertesi günü saat 07:00'da hastaların periferik venlerinden açlık kan örneği alındı. Ardından tüm hastalar standardize edilmiş olan test kahvaltısını aldılar. Kahvaltının tamamının tüketildiğinden hastanın kendisinden, hemşiresinden ve görevli yemek personelinin bilgi alınarak emin olundu, tamamını tüketmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

On iki saat açlık sonrası alınan kan örneğinde total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve glukoz düzeylerine bakıldı.

Kahvaltıdan sonra hastalar testin 8. saati dolana kadar su dışında yiyecek ya da içecek hiçbir şey almadılar.

Saat 9:00, 11:00, 13:00 ve 15:00'da alınan 2, 4, 6 ve 8. saat kan örneklerinde total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri tekrarlandı.

Ölçülen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ölçüm metodları ve kullanılan kitler Tablo 3.2'de sıralanmıştır.

### **3.1. İstatistik değerlendirme:**

SPSS 9,0 versiyonu kullanılarak grupların kantitatif değişkenleri arasındaki fark t testi ile, kalitatif değişkenleri arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Genel lineer analiz yöntemi hastaların tekrarlayan ölçümlerinin kendi içinde ve gruplar arasındaki değişimlerini

değerlendirmek için kullanıldı. P değerinin 0.05'in üzerinde olması anlamlı kabul edildi. MS ve KAH varlığına göre ayrılan 4 grubun karşılaştırılması ANOVA analiz yöntemi ile yapıldı. Post hoc analizler için Tukey, Tamhane ve Dunnett testleri kullanıldı.

Bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda KAH varlığı ile PP hipertrigliserideminin ilişkisi araştırılmıştır.

**Tablo 3.2:** Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan kitler

<b>Parametre</b>	<b>Ölçüm Yöntemi</b>	<b>Kullanılan Kit</b>
Glukoz	Hekzokinaz yöntemi	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
Total kolesterol	Enzimatik kolorimetrik yöntem	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
LDL kolesterol	Homojen enzimatik yöntem	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
HDL kolesterol	Direkt enzimatik yöntem	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
Trigliserid	Enzimatik kolorimetrik yöntem	PP Moduler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü



#### 4. BULGULAR:

Çalışmaya hastanemize koroner anjiyografi yapılmak üzere yatırılmış toplam 122 hasta dahil edildi. Tablo 4.1’de çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $59.2 \pm 10.4$  yıldır ve 75’i erkekti (%61.5). Çalışmaya dahil edilen hastaların %60.7’sinde hipertansiyon vardı. Açlık kan şekeri ortalama  $91.4 \pm 17.8$  mg/dl olarak bulundu. Açlık kan şekeri yüksekliği, diyabetik hastaların çalışma dışı bırakılması nedeniyle, düşük oranda izlendi. ATP III kriterleri olan 110 mg/dL sınır alındığında 10 hastada (% 8.2), IDF kriteri olan 100 mg/dL sınır alındığında 26 hastada (%21.3) açlık kan şekeri yüksek bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama total kolesterol düzeyi  $183.1 \pm 35.5$  mg/dL bulundu. Ortalama LDL düzeyi  $113.1 \pm 27.2$  mg/dL idi. Çalışma popülasyonunun ortalama açlık TG düzeyi  $128.1 \pm 63.8$  mg/dL idi. TG düzeyleri 33 kişide 150 mg/dL üzerindeydi (%27). Çalışmaya alınan hastaların ortalama HDL düzeyi  $40.6 \pm 11.1$  mg/dL olarak tesbit edildi. Hastaların 81 tanesinde (%66.4) HDL düşüklüğü saptandı (erkeklerde  $< 40$  mg/dl, kadınlarda  $< 50$  mg/dl). Hastaların ortalama vücut kitle indeksi  $27.9 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Ortalama bel çapı  $96.6 \pm 10.4$  cm idi. Bel çapı artışı, ATP III kriterlerine göre 51 kişide (%47.5), IDF kriterlerine göre 87 kişide (%71.3) saptandı.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Parametre	Değer
Yaş (yıl)	$59.2 \pm 10.4$
Erkek cinsiyet, n (%)	75 (61.5)
Hipertansiyon, n (%)	74 (60.7)
Açlık kan şekeri (mg/dL)	$91.4 \pm 17.8$
Ailede KAH öyküsü, n (%)	45 (36.9)
Sigara, n (%)	60 (49.2)
Sedanter yaşam, n (%)	84 (68.9)
Alkol kullanımı, n (%)	15 (12.3)
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$27.9 \pm 4.8$
Bel çapı (cm)	$96.6 \pm 10.4$

KAH: Koroner arter hastalığı

Hastaların 49'unda (%40.2) ATP III tanımına göre, 60'ında (%49.2) IDF tanımına göre MS saptanmıştır. Bütün hastaların 51'inde (%41.8) koroner arter hastalığı tesbit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda MS sıklığı ile koroner arter hastalığı sıklığı arasındaki ilişki Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2:** Çalışma popülasyonunda ATP III ve IDF tanımlarına göre metabolik sendromun ve koroner arter hastalığının dağılımı.

		KAH varlığına göre		TOPLAM
		KAH var	KAH yok	
ATP III kriterlerine göre MS	MS var	21	28	49
	MS yok	30	43	73
IDF kriterlerine göre MS	MS var	25	35	60
	MS yok	26	36	62
TOPLAM		51	71	122

KAH: Koroner arter hastalığı; MS: Metabolik sendrom

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri Tablo 4.3 ve 4.4'te özetlenmiştir.

ATP III kriterlerine göre MS olan hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı ve beklendiği gibi bu hastaların vücut kitle indeksi ve bel çapları daha fazlaydı, hipertansiyon oranı daha yüksekti. Açlık kan şekeri yüksekliği, diyabetik hastaların çalışma dışı bırakılması nedeniyle tüm popülasyonda az görülmekle beraber MS olan hastalarda 110 mg/dL üzerinde açlık serum glukoz değeri olanlar daha fazlaydı. MS olan hastalarda sedanter yaşam sınırda da olsa anlamlı olarak daha sık görülüyordu.

IDF kriterlerine göre değerlendirme yapıldığında açlık kan şekeri düzeyleri dışında sonuçlar benzer bulundu. MS olan ve olmayan gruplarda açlık kan şekeri yüksekliği açısından fark yoktu.

**Tablo 4.3:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların klinik özellikleri

	<b>MS var</b> <b>N = 49</b>	<b>MS yok</b> <b>N = 73</b>	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	60.2 ± 10.2	58.5 ± 10.5	0.3
<b>Erkek cinsiyet, n (%)</b>	24 (48)	51 (69)	<b>0.02</b>
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	45 (91)	29 (39)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Sigara, n (%)</b>	20 (40)	40 (54)	0.1
<b>Açlık kan şekeri yüksekliği, n (%)</b>	9 (18)	1 (1)	<b>0.001</b>
<b>Ailede KAH öyküsü, n (%)</b>	20 (40)	25 (34)	0.5
<b>Sedanter yaşam, n (%)</b>	39 (79)	45 (61)	<b>0.05</b>
<b>Alkol kullanımı, n (%)</b>	3 (6)	12 (16)	0.1
<b>Vücut kitle indeksi (kg/ m<sup>2</sup>)</b>	30.8 ± 4.6	26.9 ± 4.3	<b>0.005</b>
<b>Bel çapı (cm)</b>	102.7 ± 9	92.5 ± 9.2	<b>&lt; 0.001</b>

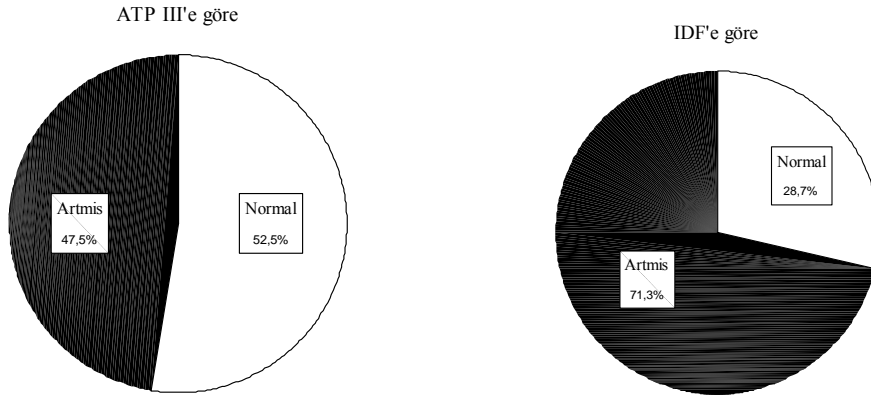
MS: Metabolik sendrom; KAH: Koroner arter hastalığı

**Tablo 4.4:** IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların klinik özellikleri

	<b>MS var</b> <b>N = 60</b>	<b>MS yok</b> <b>N = 62</b>	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	59.1 ± 9.5	59.2 ± 11.1	0.9
<b>Erkek cinsiyet, n (%)</b>	31 (51)	44 (70)	<b>0.04</b>
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	50 (83)	24 (38)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sigara, n (%)</b>	26 (43)	34 (54)	0.2
<b>Açlık kan şekeri yüksekliği, n (%)</b>	7 (11)	3 (4)	0.2
<b>Ailede KAH öyküsü, n (%)</b>	24 (40)	21 (33)	0.5
<b>Sedanter yaşam, n (%)</b>	47 (78)	37 (59)	<b>0.03</b>
<b>Alkol kullanımı, n (%)</b>	5 (8)	10 (16)	0.2
<b>Vücut kitle indeksi (kg/ m<sup>2</sup>)</b>	30.9 ± 4.3	25.6 ± 3.7	<b>&lt;0.001</b>
<b>Bel çapı (cm)</b>	102 ± 8.3	91 ± 9.4	<b>&lt;0.001</b>

MS: Metabolik sendrom; KAH: Koroner arter hastalığı

**Şekil 4.1:** ATP III ve IDF kriterlerine göre çalışma popülasyonunda bel çapı artışının dağılımı



**Tablo 4.5:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların laboratuvar özellikleri

	<b>MS var</b> N = 49	<b>MS yok</b> N = 73	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.9
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	6 ± 1.3	5.5 ± 1.6	0.08
<b>ALT (U/L)</b>	19.7 ± 8	19.3 ± 8.8	0.8
<b>AST (U/L)</b>	20.4 ± 5.4	20 ± 5.5	0.7
<b>CRP (mg/L)</b>	8.1 ± 11.6	6.9 ± 8	0.5
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13.5 ± 1.4	13.7 ± 1.3	0.2
<b>Hematokrit (%)</b>	40.2 ± 3.7	40.8 ± 3.9	0.4
<b>Lökosit (K/mm<sup>3</sup>)</b>	7,886 ± 1,848	7,980 ± 2,227	0.8
<b>Trombosit (K/mm<sup>3</sup>)</b>	229,020 ± 52,325	236,255 ± 79,798	0.5
<b>TSH (µIU/mL)</b>	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.8	0.2
<b>Protrombin zamanı (sn)</b>	13.5 ± 0.6	13.7 ± 1.7	0.1
<b>INR</b>	1.04 ± 0.19	1.07 ± 0.18	0.1

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; CRP: C – reaktif protein;  
TSH: Tiroid stimulan hormon; INR: International normalized ratio.

**Tablo 4.6:** IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastaların laboratuvar özellikleri

	<b>MS var</b> <b>N = 60</b>	<b>MS yok</b> <b>N = 62</b>	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.9
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5.9 ± 1.2	5.4 ± 1.8	0.08
<b>ALT (U/L)</b>	20 ± 8.9	19 ± 8	0.8
<b>AST (U/L)</b>	19.8 ± 5.5	20.4 ± 5.4	0.7
<b>CRP (mg/L)</b>	8.9 ± 12.2	5.8 ± 5.7	0.5
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13.5 ± 1.4	13.7 ± 1.3	0.2
<b>Hematokrit (%)</b>	40.4 ± 3.9	40.7 ± 3.9	0.4
<b>Lökosit (K/mm<sup>3</sup>)</b>	7,885 ± 1,974	7,998 ± 2,183	0.8
<b>Trombosit (K/mm<sup>3</sup>)</b>	230,983 ± 52,801	235,629 ± 83,658	0.5
<b>TSH (µIU/mL)</b>	1.1 ± 0.8	1.1 ± 0.8	0.3
<b>Protrombin zamanı (sn)</b>	13.5 ± 0.6	13.8 ± 1.9	0.2
<b>INR</b>	1.03 ± 0.19	1.07 ± 0.18	0.1

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; CRP: C – reaktif protein;  
TSH: Tiroid stimulan hormon; INR: International normalized ratio.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 4.5 ve 4.6’da özetlenmiştir. ATP III ve IDF tanımlarına göre ayrı ayrı değerlendirildiklerinde MS olan ve olmayan hastaların laboratuvar özelliklerinde fark izlenmemiştir.

MS olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan lipid ölçümlerinin t-testi ile değerlendirme sonuçları Tablo 4.7 ve 4.8’de özetlenmiştir. ATP III ve IDF kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, MS olan hastaların açlık HDL ve TG değerlerinin beklendiği gibi MS olmayan hastalardan anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü. Oral lipid yüklemesi sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan ölçümlerde de HDL ve TG düzeylerindeki anlamlı farkın korunduğu görüldü.

**Tablo 4.7:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2., 4., 6. ve 8. saatlerde yapılan lipid ölçümleri sonuçları.

		<b>MS var</b> <b>N = 49</b>	<b>MS yok</b> <b>N = 73</b>	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Açlık</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	186.3 ± 32.1	180.8 ± 37.8	0.3
	<b>LDL (mg/dL)</b>	115 ± 25.9	112.1 ± 28.1	0.5
	<b>HDL (mg/dL)</b>	37.3 ± 8.1	43 ± 12.3	<b>0.003</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	157.8 ± 72.6	107.2 ± 47.1	<b>&lt; 0.001</b>
<b>2. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	186.1 ± 35.1	183.9 ± 38.6	0.7
	<b>LDL (mg/dL)</b>	114.4 ± 26	112.1 ± 28.7	0.6
	<b>HDL (mg/dL)</b>	37.2 ± 8.6	42.1 ± 12	<b>0.01</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	201.7 ± 83	156 ± 80	<b>0.004</b>
<b>4. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	187 ± 32.2	183.3 ± 35.9	0.5
	<b>LDL (mg/dL)</b>	112.7 ± 27.1	112.9 ± 27.5	0.9
	<b>HDL (mg/dL)</b>	36.6 ± 8.8	41.9 ± 11.6	<b>0.006</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	241.4 ± 108.4	168.7 ± 91.5	<b>&lt; 0.001</b>
<b>6. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	189.6 ± 31.2	184.7 ± 38.5	0.4
	<b>LDL (mg/dL)</b>	114.8 ± 25	114.5 ± 28.1	0.9
	<b>HDL (mg/dL)</b>	36.5 ± 8	42.2 ± 11.7	<b>0.002</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	224.3 ± 115.9	137.4 ± 79	<b>&lt; 0.001</b>
<b>8. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	193.8 ± 35.6	189 ± 39.4	0.4
	<b>LDL (mg/dL)</b>	120.7 ± 27.3	118.7 ± 29.5	0.7
	<b>HDL (mg/dL)</b>	38.6 ± 9.5	44.5 ± 11.9	<b>0.003</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	178.2 ± 102.9	109 ± 50.7	<b>&lt; 0.001</b>

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

**Tablo 4.8:** IDF kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2., 4., 6. ve 8. saatlerde yapılan lipid ölçümleri sonuçları.

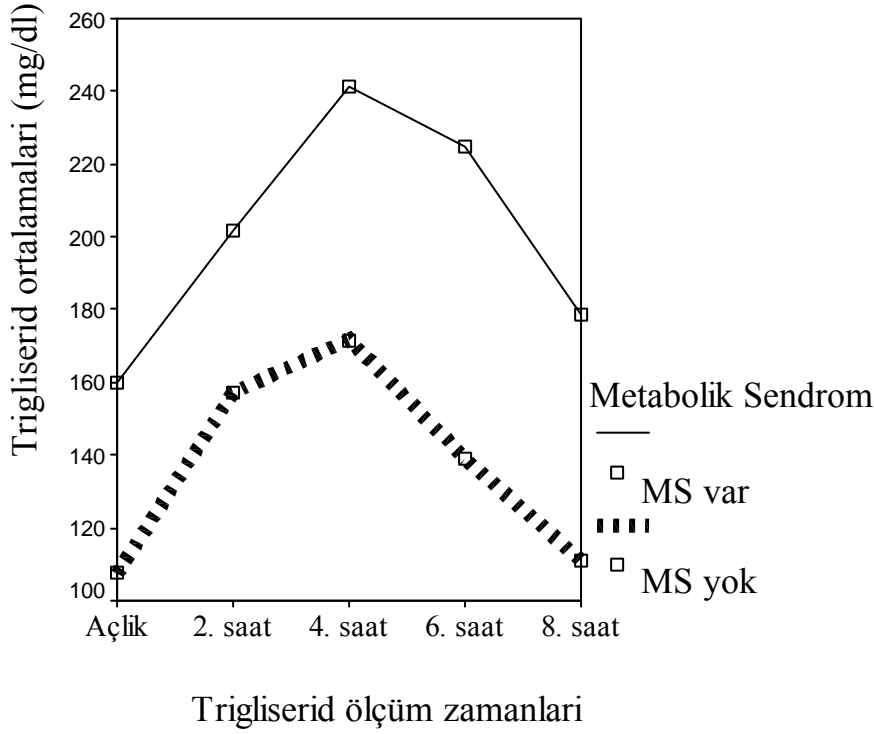
		<b>MS var</b> <b>N = 60</b>	<b>MS yok</b> <b>N = 62</b>	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Açlık</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	185.2 ± 31	180.9 ± 39.6	0.5
	<b>LDL (mg/dL)</b>	114.2 ± 23.7	112.5 ± 30.3	0.7
	<b>HDL (mg/dL)</b>	37.9 ± 8.3	43.3 ± 12.8	<b>0.008</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	149.6 ± 68.6	106.8 ± 50.8	<b>&lt; 0.001</b>
<b>2. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	186.6 ± 35.3	183 ± 38.9	0.5
	<b>LDL (mg/dL)</b>	114.3 ± 24.9	111.8 ± 30.1	0.6
	<b>HDL (mg/dL)</b>	37.8 ± 8.8	42.3 ± 12.5	<b>0.02</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	201.1 ± 88.7	149 ± 71	<b>0.001</b>
<b>4. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	186.4 ± 30.6	183.3 ± 37.8	0.6
	<b>LDL (mg/dL)</b>	112.4 ± 25.2	113.1 ± 29.3	0.8
	<b>HDL (mg/dL)</b>	37.1 ± 8.7	42.2 ± 12.1	<b>0.009</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	238.1 ± 110.4	160 ± 83	<b>&lt; 0.001</b>
<b>6. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	188.5 ± 30.3	185.1 ± 40.2	0.6
	<b>LDL (mg/dL)</b>	114.1 ± 22.8	115.1 ± 30.3	0.8
	<b>HDL (mg/dL)</b>	37.2 ± 8.3	42.4 ± 12.1	<b>0.008</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	218.4 ± 117.2	129.9 ± 67.8	<b>&lt; 0.001</b>
<b>8. saat</b>	<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	191.5 ± 34	190.4 ± 41.4	0.8
	<b>LDL (mg/dL)</b>	119.5 ± 25	119.5 ± 31.6	0.9
	<b>HDL (mg/dL)</b>	39.1 ± 9.4	44.9 ± 12.4	<b>0.006</b>
	<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	172.2 ± 101.1	105.3 ± 52.2	<b>&lt; 0.001</b>

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası alınan TG değerleri genel lineer model analiz yöntemi ile incelendiğinde hem ATP III hem de IDF kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastaların kendi içinde takip eden değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p$

< 0.001). ATP III ve IDF kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen TG değerlerinin grafiği Şekil 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir.

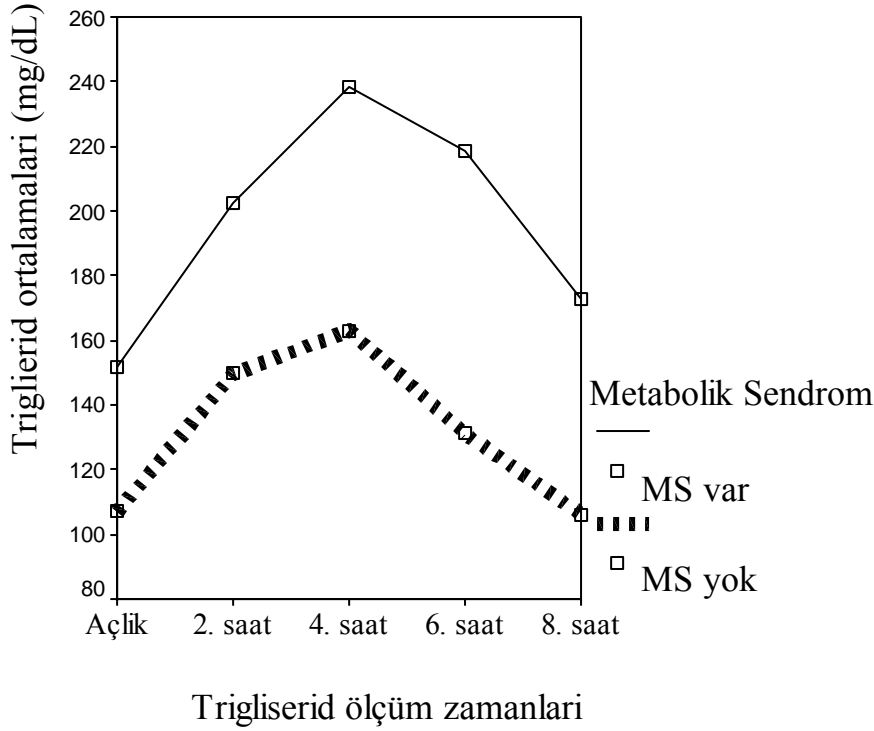
**Şekil 4.2:** ATP III kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen trigliserid ortalama değerlerinin grafiği.



Oral lipid yüklemesi sonrası ölçülen trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeyi ile farkları ATP III ve IDF kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastalar arasında t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Her iki kriterde de MS olan hastaların TG düzeylerinin MS olmayan hastalara göre daha fazla yükseldiği görüldü. IDF kriterlerine göre MS olmayan hastalarda 8. saat sonunda TG düzeyleri bazal değerlere yaklaşırken MS olanlarda yüksekliğin korunduğu izlendi. ATP III kriterlerine göre grup incelendiğinde ise 8. saatte MS olanlar ile olmayanlar arasındaki farkın kaybolduğu saptandı. Tablo 4.9 ve 4.10'da ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkı özetlenmiştir.



**Şekil 4.3:** IDF kriterlerine göre MS olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen trigliserid ortalama değerlerinin grafiği.



**Tablo 4.9:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkları

Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkı	MS var N = 49	MS yok N = 73	P değeri
Açlık – 2. saat farkı (mg/dl)	43.8 ± 44.7	49.1 ± 45.3	0.5
Açlık – 4. saat farkı (mg/dl)	83.6 ± 60.9	61.7 ± 57.4	<b>0.05</b>
Açlık – 6. saat farkı (mg/dl)	65.4 ± 71.6	30.7 ± 47	<b>0.004</b>
Açlık – 8. saat farkı (mg/dl)	18.6 ± 65.4	4 ± 28.3	0.1

TG: Trigliserid; MS: Metabolik sendrom

**Tablo 4.10:** IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkları

<b>Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkı</b>	<b>MS var N = 60</b>	<b>MS yok N = 62</b>	<b>P değeri</b>
<b>Açlık – 2. saat farkı (mg/dl)</b>	51.6 ± 51.7	42.4 ± 37	0.2
<b>Açlık – 4. saat farkı (mg/dl)</b>	88.4 ± 65.9	53.2 ± 46.7	<b>0.001</b>
<b>Açlık – 6. saat farkı (mg/dl)</b>	67.3 ± 71.6	23.5 ± 37.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>Açlık – 8. saat farkı (mg/dl)</b>	20.5 ± 59.7	-5.1 ± 28.9	<b>0.02</b>

TG: Trigliserid; MS: Metabolik sendrom

Oral lipid yüklemesi sonrası açlık değerlerine göre trigliserid düzeyindeki artışın yüzdesi hesaplandığında her iki tanıma göre MS olanlarda 6. saatteki TG düzeyindeki artışın açlık düzeyi ile farkının yüzdesi anlamlı olarak fazla bulundu ( $p < 0.005$ ). Diğer saatlerdeki farkların yüzdeleri her iki tanıma göre benzer olarak saptandı.

ATP III ve IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması Tablo 4.11 ve 4.12’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.11:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması

<b>Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkının yüzdesi</b>	<b>MS var N = 49</b>	<b>MS yok N = 73</b>	<b>P değeri</b>
<b>Açlık – 2. saat farkı (%)</b>	37 ± 30	47 ± 35	0.1
<b>Açlık – 4. saat farkı (%)</b>	61 ± 39	58 ± 43	0.6
<b>Açlık – 6. saat farkı (%)</b>	46 ± 39	32 ± 29	<b>0.03</b>
<b>Açlık – 8. saat farkı (%)</b>	26 ± 25	20 ± 15	0.1

TG: Trigliserid; MS: Metabolik sendrom

**Tablo 4.12:** IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması

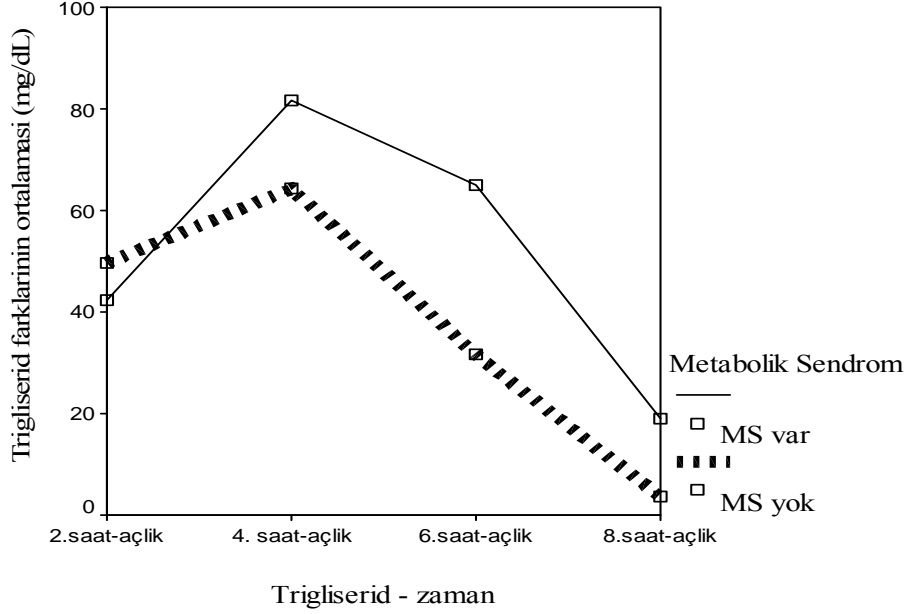
<b>Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkının yüzdesi</b>	<b>MS var N = 60</b>	<b>MS yok N = 62</b>	<b>P değeri</b>
<b>Açlık – 2. saat farkı (%)</b>	43 ± 32	43 ± 35	0.9
<b>Açlık – 4. saat farkı (%)</b>	66 ± 40	53 ± 42	0.07
<b>Açlık – 6. saat farkı (%)</b>	47 ± 38	29 ± 26	<b>0.005</b>
<b>Açlık – 8. saat farkı (%)</b>	25 ± 24	20 ± 16	0.2

TG: Trigliserid; MS: Metabolik sendrom

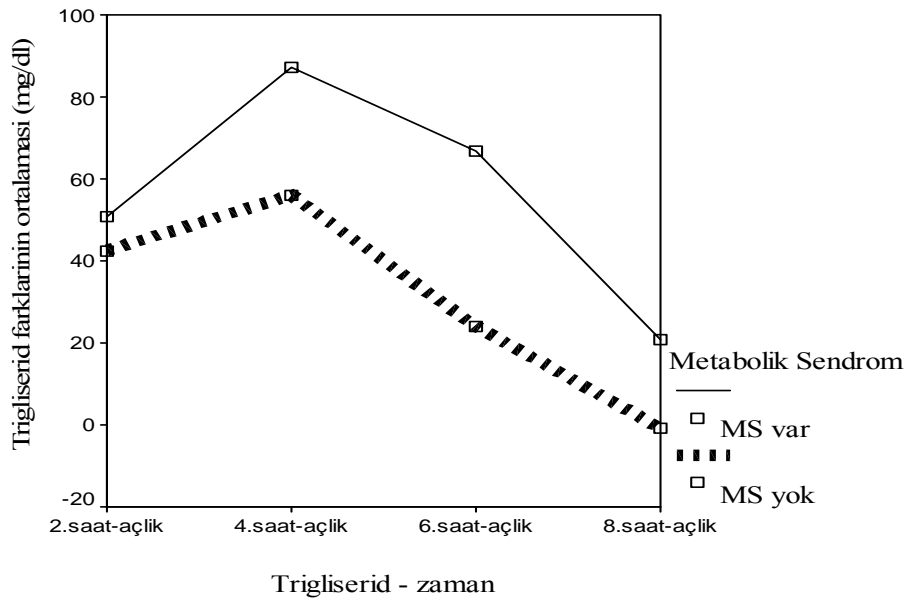
Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkı genel lineer model analiz yöntemi ile incelendiğinde gruplar içinde takip eden değerlerinin farklı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). İki grubun değerleri karşılaştırıldığında birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). ATP III ve IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği Şekil 4.4 ve 4.5'te gösterilmiştir.

Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkının yüzde olarak değerleri genel lineer model analiz yöntemi ile incelendiğinde gruplar içinde takip eden değerlerinin farklı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). İki grubun değerleri karşılaştırıldığında birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). ATP III ve IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği Şekil 4.6 ve 4.7'de gösterilmiştir.

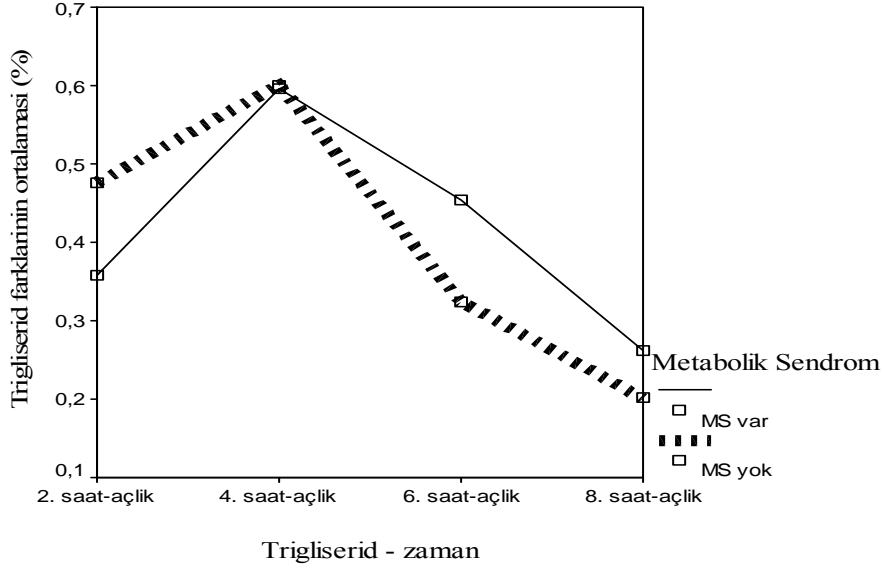
**Şekil 4.4:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği.



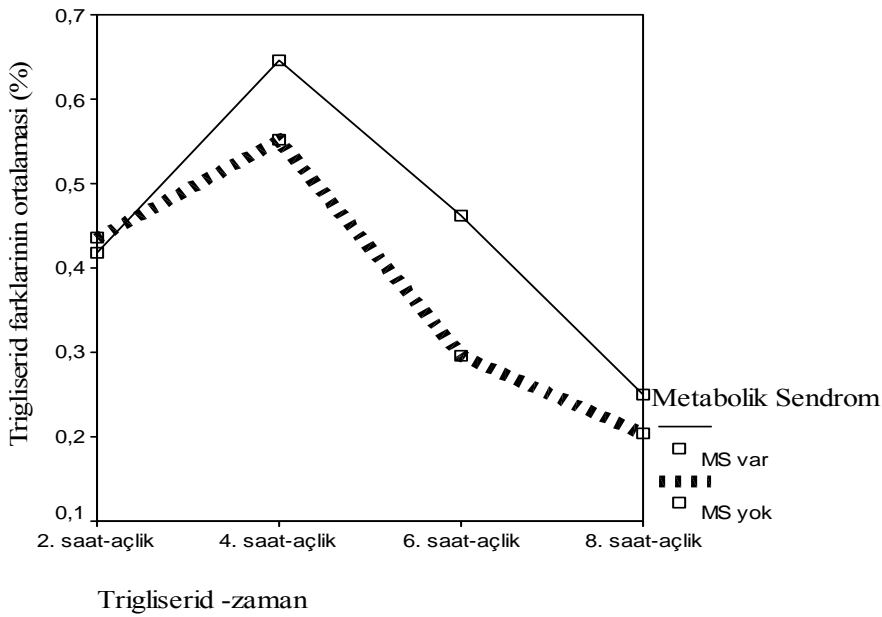
**Şekil 4.5:** IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği.



**Şekil 4.6:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği.



**Şekil 4.7:** IDF kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği.



Çalışma popülasyonunda koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG değerleri karşılaştırıldığında test boyunca hiçbir saatte iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Test sırasındaki TG değerlerinin açlık TG değerlerinden farkı ve bu farkın yüzde olarak değerleri incelendiğinde de iki grubun sonuçlarının benzer olduğu görüldü. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.13'te, test sırasındaki TG değerlerinin açlık TG değerlerinden farkı Tablo 4.14'te, bu farkın yüzde olarak değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.13:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2, 4, 6 ve 8. saatlerde yapılan trigliserid ölçümlerinin sonuçları.

TG düzeyi bakılma zamanı	KAH var N = 51	KAH yok N = 71	P değeri
Açlık TG düzeyi (mg/dL)	116.9 ± 31.6	110.7 ± 23.4	0.2
2. saat TG düzeyi (mg/dL)	186.9 ± 106.6	165.1 ± 61.1	0.1
4. saat TG düzeyi (mg/dL)	210.8 ± 129.5	189.5 ± 82.4	0.3
6. saat TG düzeyi (mg/dL)	188.3 ± 120.3	161.2 ± 89.9	0.1
8. saat TG düzeyi (mg/dL)	147.4 ± 90.2	130.4 ± 83	0.3

TG: Trigliserid; KAH: Koroner arter hastalığı

**Tablo 4.14:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkı

Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkı	KAH var N = 51 (mg/dL)	KAH yok N = 71 (mg/dL)	P değeri
Açlık – 2. saat farkı (mg/dl)	51.2 ± 51.1	43.8 ± 39.9	0.3
Açlık – 4. saat farkı (mg/dl)	74.4 ± 70.9	68.3 ± 50.4	0.6
Açlık – 6. saat farkı (mg/dl)	52.9 ± 69	39.3 ± 53.3	0.2
Açlık – 8. saat farkı (mg/dl)	11.4 ± 40.6	9 ± 52.4	0.7

TG: Trigliserid; KAH: Koroner arter hastalığı

**Tablo 4.15:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak karşılaştırması.

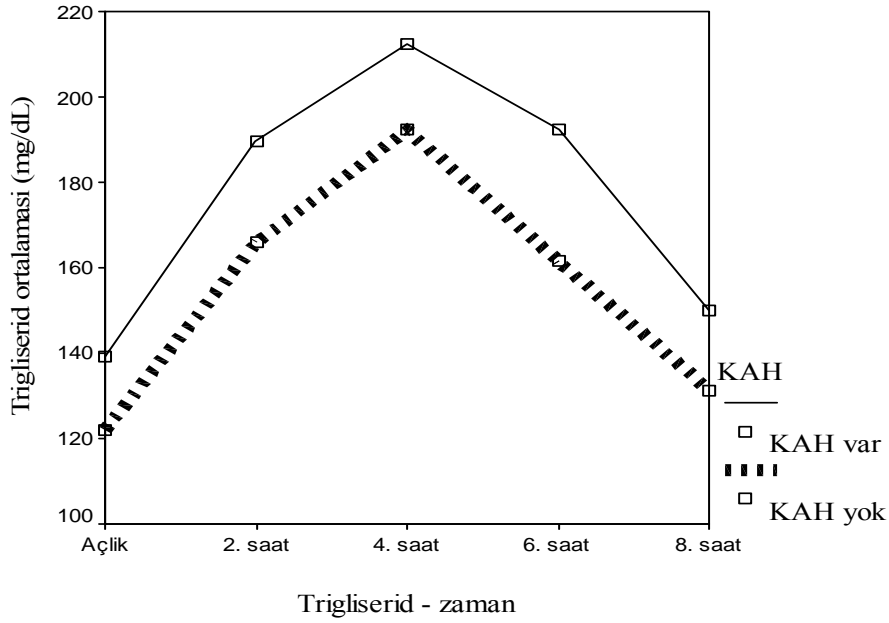
<b>Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkının yüzdesi</b>	<b>KAH var N = 51</b>	<b>KAH yok N = 71</b>	<b>P değeri</b>
<b>Açlık – 2. saat farkı (%)</b>	37 ± 31	46 ± 34	0.1
<b>Açlık – 4. saat farkı (%)</b>	54 ± 32	62 ± 46	0.2
<b>Açlık – 6. saat farkı (%)</b>	42 ± 36	34 ± 31	0.2
<b>Açlık – 8. saat farkı (%)</b>	20 ± 18	23 ± 21	0.4

TG: Trigliserid; KAH: Koroner arter hastalığı

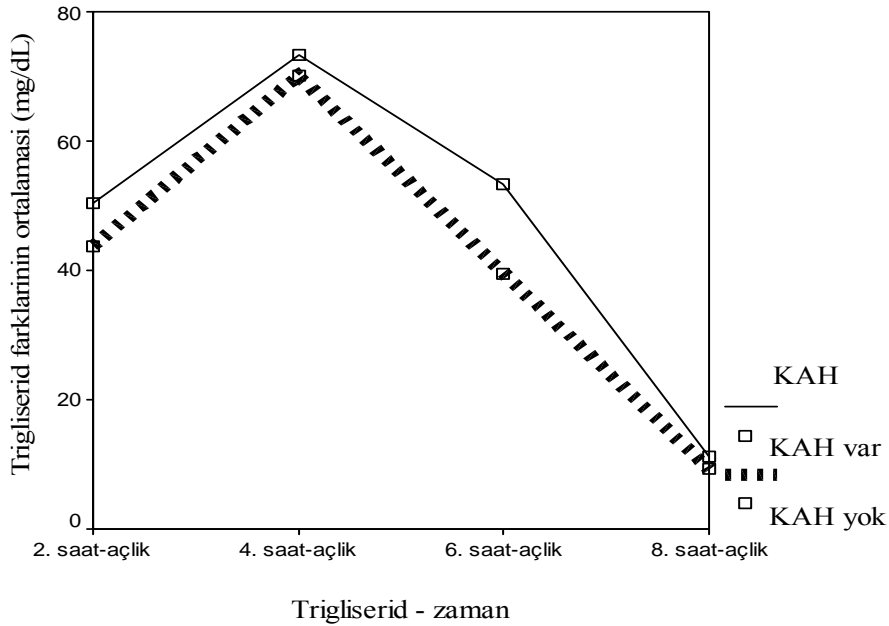
Çalışma popülasyonunda KAH olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG değerleri genel lineer model analiz yöntemiyle incelendiğinde grupların kendi içinde TG değerlerinin zaman içinde anlamlı değişiklik gösterdiği ( $p < 0.001$ ), ancak iki grubun sonuçlarının benzer olduğu görüldü ( $p > 0.05$ ). Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık düzeylerinden farkı ve bu farkın yüzde olarak ifadesi de KAH olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi ( $p > 0.05$ ). Şekil 4.8, 4.9 ve 4.10’da bu veriler grafik halinde gösterilmiştir.

Hastalar MS ve KAH varlığına göre 4 gruba ayrılarak açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri tek yönlü ANOVA yöntemi ile karşılaştırıldı. Hastaların KAH ve ATP III ile IDF tanı kriterlerine göre MS varlığına göre dağılımları Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Hem ATP III, hem de IDF kriterlerine göre MS varlığı belirlenen 4 grubun açlıkta ve oral lipid yüklemesi sonrası bakılan TG değerleri anlamlı olarak farklı bulundu. ATP III ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri Tablo 4.16 ve 4.17’de özetlenmiştir.

**Şekil 4.8:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası takip edilen trigliserid ortalama değerlerinin grafiği.

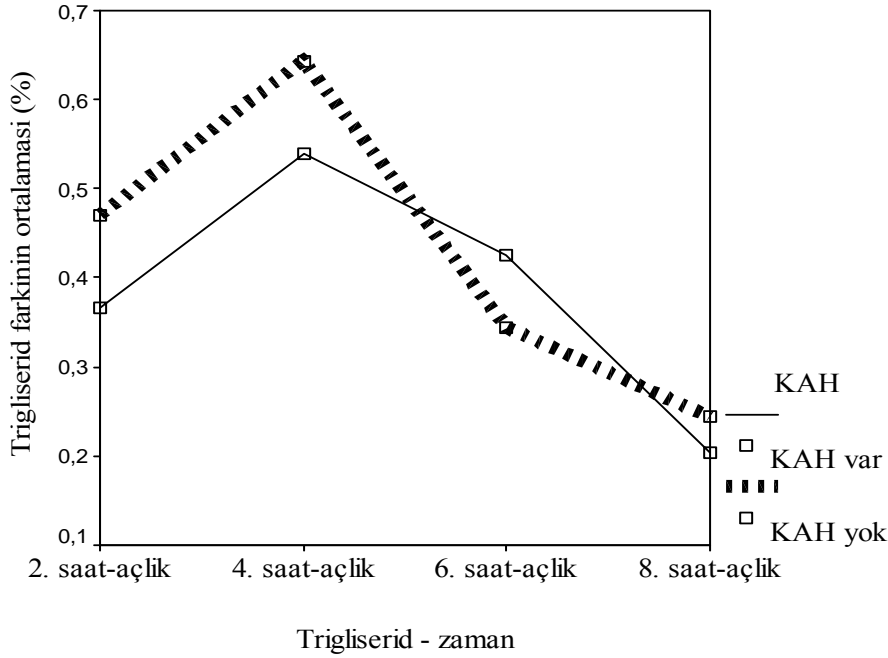


**Şekil 4.9:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının ortalama değerlerinin grafiği.





**Şekil 4.10:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin açlık trigliserid düzeylerinden farkının yüzde olarak ortalama değerlerinin grafiği.



Gruplar arasındaki farkın kaynağına araştırmak için yapılan post hoc analizlerde TG düzeylerindeki farkı yaratan faktörün MS olduğu, MS olan kişilerin KAH varlığından bağımsız olarak TG düzeylerinin MS olmayanlara göre yüksek olduğu saptandı. KAH olan kişilerde TG düzeyleri KAH olmayanlara göre yüksek olmasına rağmen, bu gruplar arası farkı belirleyen bir faktör değildi. MS varlığının ATP III veya IDF kriterlerine göre tanı almasının sonuçları etkilemediği görüldü.

ATP III ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası ortalama TG düzeylerinin grafikleri Şekil 4.11 ve 4.12’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.16:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri

	<b>Grup</b>	<b>TG düzeyi (mg/dL)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Açlık</b>	<b>MS yok KAH yok (n = 43)</b>	93.9 ± 29.1	<b>&lt;0.001</b>
	<b>MS var KAH yok (n = 28)</b>	160 ± 63.2	
	<b>MS yok KAH var (n = 30)</b>	124.1 ± 60.2	
	<b>MS var KAH var (n = 21)</b>	152.9 ± 84.3	
<b>2. saat</b>	<b>MS yok KAH yok (n = 43)</b>	143.7 ± 52.7	<b>0.01</b>
	<b>MS var KAH yok (n = 28)</b>	195.3 ± 61.2	
	<b>MS yok KAH var (n = 30)</b>	172.5 ± 104.4	
	<b>MS var KAH var (n = 21)</b>	206.6 ± 106.7	
<b>4. saat</b>	<b>MS yok KAH yok (n = 43)</b>	151.6 ± 59.9	<b>0.001</b>
	<b>MS var KAH yok (n = 28)</b>	241.7 ± 82.9	
	<b>MS yok KAH var (n = 30)</b>	191.9 ± 120.1	
	<b>MS var KAH var (n = 21)</b>	236.9 ± 137.7	
<b>6. saat</b>	<b>MS yok KAH yok (n = 43)</b>	116.4 ± 44.8	<b>&lt;0.001</b>
	<b>MS var KAH yok (n = 28)</b>	220.7 ± 101.6	
	<b>MS yok KAH var (n = 30)</b>	162.8 ± 102.6	
	<b>MS var KAH var (n = 21)</b>	224.3 ± 134.5	
<b>8. saat</b>	<b>MS yok KAH yok (n = 43)</b>	95.2 ± 33.7	<b>&lt;0.001</b>
	<b>MS var KAH yok (n = 28)</b>	179.8 ± 104.5	
	<b>MS yok KAH var (n = 30)</b>	128.7 ± 77.4	
	<b>MS var KAH var (n = 21)</b>	172.4 ± 101.8	

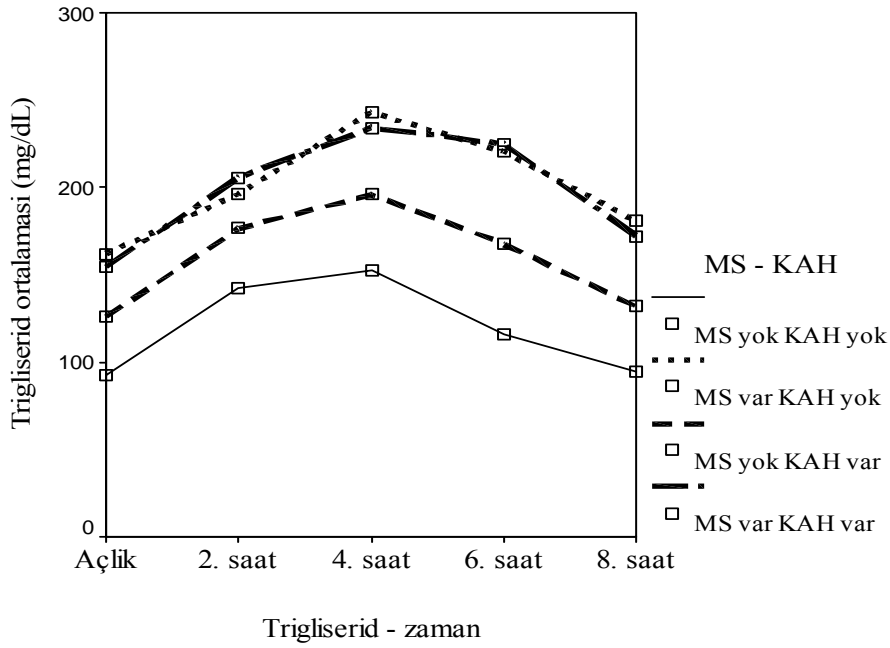
MS: Metabolik sendrom; KAH: Koroner arter hastalığı; TG: Trigliserid

**Tablo 4.17:** IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri

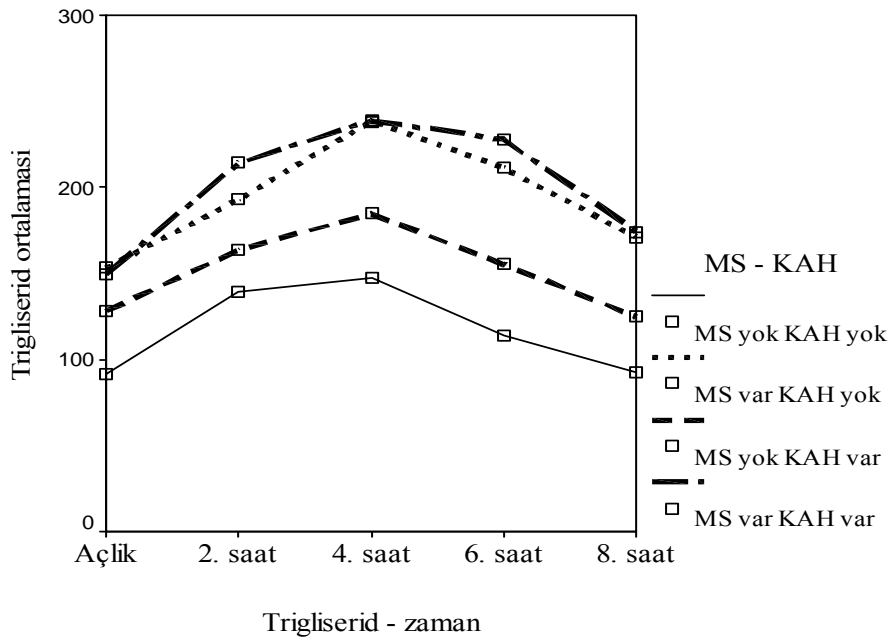
	Grup	TG düzeyi (mg/dL)	P değeri
Açlık	MS yok KAH yok (n = 36)	93.3 ± 29.6	<0.001
	MS var KAH yok (n = 35)	150.6 ± 63.2	
	MS yok KAH var (n = 26)	125.7 ± 66.9	
	MS var KAH var (n = 25)	148.4 ± 76.5	
2. saat	MS yok KAH yok (n = 36)	140.2 ± 52.1	0.003
	MS var KAH yok (n = 35)	191 ± 60	
	MS yok KAH var (n = 26)	160.3 ± 90.6	
	MS var KAH var (n = 25)	214.5 ± 116.5	
4. saat	MS yok KAH yok (n = 36)	145.4 ± 54.1	<0.001
	MS var KAH yok (n = 35)	236.1 ± 82.1	
	MS yok KAH var (n = 26)	180.9 ± 110.4	
	MS var KAH var (n = 25)	240.8 ± 142.1	
6. saat	MS yok KAH yok (n = 36)	113.8 ± 39.1	<0.001
	MS var KAH yok (n = 35)	211.5 ± 101.1	
	MS yok KAH var (n = 26)	150.9 ± 89.5	
	MS var KAH var (n = 25)	227.2 ± 136.8	
8. saat	MS yok KAH yok (n = 36)	93.7 ± 29.4	<0.001
	MS var KAH yok (n = 35)	170.6 ± 102.6	
	MS yok KAH var (n = 26)	121.5 ± 70.7	
	MS var KAH var (n = 25)	174.3 ± 101.3	

MS: Metabolik sendrom; KAH: Koroner arter hastalığı; TG: Trigliserid

**Şekil 4.11:** ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası ortalama TG düzeylerinin grafiği.



**Şekil 4.12:** IDF kriterlerine göre metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığına göre hastaların açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası ortalama TG düzeylerinin grafiği.



## 5. TARTIŞMA:

Metabolik sendrom tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gittikçe büyüyen bir sağlık sorunudur. Koroner arter hastalığı gelişimindeki önemli etkisi, toplumdaki sıklığındaki artışın endişe vermesine yol açmaktadır. MS'de kardiyovasküler risk artışının nedeni henüz kesin olarak bilinmemekte, ancak bir çok hipotez öne sürülmektedir. Bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı ile PP hipertrigliserideminin ilişkisi incelenmiştir. MS tanısında ATP III ve IDF kriterleri çalışmaya alınan hastalara ayrı ayrı uygulanarak gruplar karşılaştırılmıştır.

TG düzeylerindeki yüksekliğin artmış KAH riskine yol açtığını gösteren bir çok çalışma vardır (71-103). Son yıllarda yapılan çalışmalarda postprandiyal TG yüksekliğinin ateroskleroz açısından açlık TG değerlerinden daha önemli bir risk belirteci olduğu gösterilmiştir (129-147). Postprandiyal dönemde artan TG'den zengin lipoproteinlerin aterosklerotik plağın dengesini bozduğu, prokoagülan, antifibrinolitik ve proinflamatuvar etkiler göstererek plağı hassas hale getirdiği saptanmıştır (133, 147). Metabolik sendromda görülen hızlanmış aterosklerozun nedenlerinden birinin bu mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaları, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde değerlendirilip koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen hastalar oluşturmaktaydı. Diabetes mellitusu olan hastalar, glisemik kontrolün trigliserid metabolizması üzerindeki etkilerini ve diyabetin kardiyovasküler hastalıklarla bilinen ilişkisini ekarte edebilmek amacıyla, çalışma dışı bırakıldı. Lipid düşürücü tedavi alan hastalar, hem MS tanısı için lipid profilleri sağlıklı değerlendirilemeyeceğinden, hem de oral lipid yükleme testine cevap etkileneceğinden, çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenlerle çalışma örneklemini genel Türk toplumunu tam olarak yansıtmamaktadır.

Yakın zamanda sonuçları açıklanan METSAR çalışması ile karşılaştırıldığında çalışma örneklemini ile genel populasyonun ATP III'e göre MS oranı yakın bulunmuştur (sırasıyla % 33'e % 40.2) (15). Ancak IDF kriterlerine göre çalışma örnekleminde MS oranı % 49.2 olarak METSAR çalışmasından daha yüksek saptanmıştır. Bu artışın başlıca nedeni kullanılan IDF bel çapı kriterlerine göre hastaların çoğunda abdominal obezitenin olmasıdır (%71.3). METSAR örnekleminde ATP III kriterlerine göre abdominal obezite sıklığı % 36.2 bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalarda ATP III kriterlerine göre abdominal obezite sıklığı % 47.5'dir. Türk toplumunda IDF kriterlerine göre MS sıklığını gösteren veriler mevcut

değildir. Bel çapı açısından karşılaştırıldığında METSAR örnekleminde ortalama bel çapı 90.8 cm iken, bizim hastalarımızda 96.6 cm idi. Aradaki farkın çalışmamıza dahil edilen hastaların koroner arter hastalığı risk faktörleri olan bir grup olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların % 60.7'sinde hipertansiyon tesbit edilmiştir (kan basıncı > 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı). METSAR örnekleminde bu oran % 55.7 bulunmuştur (15). İki grubun sonuçları yakındır.

Açlık kan şekeri yüksekliğinin sıklığı, diyabetik hastaların dahil edilmemesi nedeniyle, çalışma örnekleminde oldukça düşük orandadır (ATP III kriterlerine göre % 8.2, IDF kriterlerine göre % 8.2). METSAR örnekleminde sıklığı % 27.6 bulunmuştur (15).

TG yüksekliği çalışmaya alınan hastaların % 27'sinde saptanmıştır. METSAR örnekleminde ise sıklık % 35.8 olarak bulunmuştur (15). Bu farkın başlıca nedeninin diyabetik hastaların çalışmaya alınmaması ve METSAR örnekleminde açlık kan şekeri yüksekliğinin daha yüksek oranda bulunması olduğu düşünülmektedir.

HDL düşüklüğü hastaların % 66.4'ünde izlenmiştir. METSAR örnekleminde ise HDL düşüklüğünün sıklığı % 44.1 olarak bulunmuştur (15). Aradaki belirgin farkın çalışmaya alınan hastaların koroner arter hastalığı açısından riskli hastalar olmasından kaynaklandığı varsayılabilir.

Açlık lipid düzeyleri ve oral lipid yüklemesi sonrası 2., 4., 6. ve 8. saatlerde yapılan lipid ölçümleri ATP III ve IDF kriterlerine göre MS olan ve olmayanlarda ayrı ayrı incelendiğinde MS olan grubun TG düzeylerinin hem açlıkta, hem de oral lipid yüklemesi sonrası anlamlı olarak MS olmayan gruptan farklı olduğu görülmüştür. Ulaşılabilen literatürde metabolik sendromlu hastalarda oral lipid yükleme testini normal kişilerle karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. MS'li hastalarda koroner arter hastalığı ile PP lipid düzeylerinin ilişkisini araştıran çalışma da bulunamamıştır. Literatürdeki MS ve PP trigliserid düzeylerinin ilişkisini gösteren veriler çalışmaların alt grup analizleri şeklindedir.

Metabolik sendromu olan hastalar koroner arter hastalığı varlığına göre karşılaştırıldığında, oral lipid yüklemesi sonrası KAH olan ve olmayan hastaların trigliserid düzeyleri arasında istatistik öneme sahip fark saptanmamıştır. Bu bulgu Boccacandro ve arkadaşlarının akut koroner sendromlu hastaları normal kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmaları ile ters düşmektedir (139). Bu çalışmada KAH olan hastalarda oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeyleri belirgin olarak daha fazla yükselmiş ve 8 saat sonunda da normale dönmemiştir. Bu çalışmada gruplardaki metabolik sendrom bileşenlerinin sıklığı ile

ilgili veri yoktur. Bu nedenle KAH varlığı ile PP TG yüksekliğinin ilişkisinin bağımsız olduğunu söylemek mümkün değildir. KAH'da normal kontrollere göre postprandial TG düzeylerinin yüksek olduğunun iddia edilebilmesi için KAH ve kontrol grubundaki MS sıklığının benzer olduğunun bilinmesi gerekmektedir.

Bir başka çalışmada KAH olan hastalar ile bunların KAH olmayan akrabalarının gündüz TG düzeyleri karşılaştırılmış ve KAH olan hastalarda günlük ortalama TG düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (154). Açlık TG düzeyinin, sistolik kan basıncının ve HDL kolesterol düzeyinin günlük TG düzeylerinin en iyi belirteçleri olduğu görülmüştür. KAH olan grupta diyastolik kan basıncı ve açlık TG düzeyi daha yüksek, HDL düzeyi daha düşüktür. Bu bulgular KAH olan grupta MS sıklığının kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve gündüz TG düzeylerindeki yüksekliğin MS sıklığındaki artıştan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Makalede çalışma grubundaki MS sıklığı ile ilgili veri yoktur.

PP lipid düzeyleri ile cinsiyet ilişkisini inceleyen bir çalışmada PP lipid düzeylerini etkileyen en önemli faktörün abdominal obezite olduğu gösterilmiştir (150). Blackburn ve arkadaşları bel çapı ve açlık TG düzeyi arttıkça PP TG düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir (151). Guerci ve arkadaşları da abdominal obezitesi olan kişilerle normal kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında postprandial TG düzeylerinde anlamlı farklılık tesbit etmişlerdir (155). KAH ile PP hipertrigliseridemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda abdominal obeziteye göre eşleştirme yapılmamıştır. Bu nedenle literatürdeki verilerle çalışmamızı bire bir karşılaştırmak ve sonuçların çeliştiğini söylemek mümkün değildir.

KAH ile oral lipid yüklenmesi sonrası TG değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirildiğinde, genel çalışma popülasyonu incelendiğinde KAH olan hastalarda oral lipid yüklenmesi sonrası TG düzeylerinin daha fazla yükseldiği ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.16). Bu ilişki MS varlığına göre değerlendirildiğinde ise, MS olan hastalarda MS olmayan hastalara göre TG değerlerinin belirgin yüksek olduğu ve KAH varlığının açlık ve oral lipid yüklenmesi sonrası TG değerlerini etkilemediği görülmüştür. MS olmayan hastalar incelendiğinde KAH olan hastalarda KAH olmayanlara göre açlık ve oral lipid yüklenmesi sonrası TG değerlerinin belirgin yüksek olduğu görülmüş ancak bu fark istatistiksel anlama ulaşmamıştır. Bu veriye dayanarak PP TG düzeylerinin düşük riskli hastalarda KAH riskini göstermede önemli belirteçler olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada metabolik sendromlu hastaların oral lipid yüklemesi sonrası trigliserid düzeylerinin normal kişilere göre daha fazla yükseldiği ve daha uzun süre yüksek kaldığı görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda bu bulgunun MS'de KAH gelişimi ile ilişkisi gösterilememiştir. Hasta sayısının az olmasının farkın istatistiksel anlama ulaşmasını engellediği düşünülmektedir. Daha büyük bir hasta popülasyonu ile yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

IDF'in MS tanımında, abdominal obezitenin İD, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü gibi MS bileşenlerinin altta yatan nedeni olduğu düşünülerek mutlak gerekli kriter olarak belirlenmesi ve bel çapı ölçüsünün düşürülmesi ATP III'ün MS tanımından farkını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda IDF kriterlerine göre MS tanımı yapıldığında ATP III'e göre hastaların % 9'u daha MS grubuna girmiştir. IDF kriterleri Türk toplumuna uygulandığında, METSAR çalışması abdominal obezite verilerine dayanarak, MS oranının daha yüksek bulunacağı düşünülmektedir (15). IDF, bel çapı ölçümlerini düşürerek abdominal obeziteye dikkat çekmekte ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilecek grubu genişletmekte, bu sayede risk altındaki grubun daha erken dönemde izleme alınmasını sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda MS olan hastalarda KAH ile PP hipertrigliseridemi arasında her iki tanıma göre de ilişki saptanmamıştır. Ancak iki tanımın KAH ve PP hipertrigliseridemi açısından farklarını belirlemek için daha büyük hasta grupları ile yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Oral lipid yüklemesi sonrası TG düzeylerinin açlık TG düzeylerinden farkı incelendiğinde ATP III kriterlerine göre MS olanların 4. ve 6. saatlerdeki farkları anlamlıyken, IDF kriterlerine göre MS olanların 4, 6, ve 8. saatlerdeki farklarının anlamlı olduğu bulundu. Abdominal obezite kriterleri IDF'te daha düşük tutulduğundan ve abdominal obezitenin PP lipid metabolizmasındaki etkisi bilindiğinden, bu verilere dayanarak IDF kriterlerinin PP lipid düzeyleri açısından daha hassas olduğu öne sürülebilir.

### **5.1. Çalışmamızın Kısıtlılıkları**

- Diyabetik ve lipid düşürücü tedavi kullanan hastaların çalışma dışı bırakılması nedeniyle çalışma örneklemini Türk toplumunu tam olarak yansıtmamaktadır.
- Çalışmaya kardiyak değerlendirme sonrası koroner anjiyografi yapılmasına karar verilmiş hastaların alınması çalışma örnekleminin KAH açısından risk faktörleri olan bir grubu kapsamamasına ve genel toplumu tam olarak yansıtmamasına neden olmuştur.



- Hasta sayısının az olması MS olmayan hastalarda KAH ile PP TG düzeyleri arasındaki ilişki gibi değerlendirmelerin istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamasına yol açmış olabilir. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

- Metabolik sendromlu hastalarda postprandiyal trigliserid düzeyleri daha fazla yükselmekte ve daha uzun süre yüksek kalmaktadır.
- Metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı ile postprandiyal hipertrigliseridemi arasında ilişki yoktur.
- Metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında, metabolik sendromu ve koroner arter hastalığı olmayan kişilere göre postprandiyal trigliserid değerleri daha yüksektir.
- ATP III ve IDF metabolik sendrom tanı kriterleri karşılaştırıldığında IDF kriterlerinin daha fazla kişide metabolik sendrom tanısı konulmasına yol açtığı görülmüştür.
- Postprandiyal trigliserid düzeyleri IDF kriterleri ile metabolik sendrom tanısı alan hastalarda daha uzun süre yüksek kalmaktadır.

## KAYNAKLAR:

1. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt faer Innere Medizin* 44:105-127, 1923.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37(12):1595-1607, 1988.
3. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome (Review). *Ann Med*, 24(6):465-8, 1992.
4. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop PH, Teppo AM, Eriksson J. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 36(7):642-647, 1993.
5. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 47(5):793-800, 1998.
6. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? (Review). *Diabetes Care*. 22 Suppl 3:C25-30, 1999.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 15(7):539-53, 1998.
8. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16;285(19):2486-97, 2001.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Aug 4;44(3):720-32, 2004
10. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [www.idf.org](http://www.idf.org)
11. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 16;287(3):356-359, 2002.
12. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 26(3):575-81, 2003.
13. Onat A, Şensoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 30:1:8-15, 2002
14. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş, Temizhan A, Abacı A. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR): Amaç ve Protokol. *MN Kardiyoloji Dergisi* 10(4), 2003.
15. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş, Temizhan A, Abacı A. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR). <http://www.abdiibrahim.com.tr>
16. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA*. 4;288(21):2709-16, 2002.
17. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, Levesque S, Varga S. Effect of Increasing Metabolic Syndrome Score on Atherosclerotic Risk Profile and Coronary Artery Disease Angiographic Severity. *Am J Cardiol*. 15;93(2):159-64, 2004.
18. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24(4):683-9, 2001.
19. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, Hachamovitch R, Friedman JD, Hayes S, Berman DS. The Metabolic Syndrome, Diabetes, and Subclinical Atherosclerosis Assessed by Coronary Calcium. *J Am Coll Cardiol*. 7;41(9):1547-1553, 2003.
20. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol*. 15;152(10):908-11, 2000.
21. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. NIH Pub. No. 98-4083. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 1998.
22. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 67(5):968-977, 1983.
23. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 322:882-889, 1990.

24. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 341(15):1097-1105, 1999.
25. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 6(2):123-130, 1986.
26. Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylwester D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race on this risk. *Am J Epidemiol.* 119(4):526-540, 1984.
27. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 54(2):254-60, 1982.
28. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes.* 52(1):172-9, 2003.
29. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 13(1):18-23, 2002.
30. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, Namatame I, Takahashi A, Yahagi N, Perrey S, Iizuka Y, Tamura Y, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Okazaki H, Ohashi K, Harada K, Matsuzaka T, Sone H, Gotoda T, Nagai R, Ishibashi S, Yamada N. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 276(40):37402-8, 2001
31. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 104(25):3052-3056, 2001.
32. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 106(22): 2767-2770, 2002.
33. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 100(25):2473-2476, 1999.
34. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 259(5091):87-91, 1993.
35. Dandona P, Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tripathy C, Hofmeyer D, Chaudhuri A. Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(10):5043-5047, 2004.
36. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 280(5):E745-751, 2001.
37. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(8):2907-2910, 1998.
38. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 9(7):414-417, 2001.
39. Wakabayashi I. Age-related change in relationship between body-mass index, serum sialic acid, and atherogenic risk factors. *J Atheroscler Thromb.* 5(2):60-65, 1998.
40. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 286(3):327-34, 2001.
41. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 112(12):1821-1830, 2003.
42. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. The circulating mononuclear cells in the obese are in a pro-inflammatory state. *Circulation.* 110(12):1564-1571, 2004.
43. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 152(1):56-64, 1992.
44. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 335(8692):765-774, 1990.
45. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol.* 136:428-40, 1992.
46. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. population data. *Arch Intern Med.* 153(5):598-615, 1993.
47. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with

- isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 350(9080):757-64, 1997.
48. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100(4):354-60, 1999.
  49. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 342(1):1-8, 2000.
  50. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 360(9349):1903–1913, 2002.
  51. Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med*. 161(12):1501–1508, 2001.
  52. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens*. 13:1457-1462, 1995.
  53. Lender D, Arauz-Pacheco C, Adams-Huet B, Raskin P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension*. 29:111-114, 1997.
  54. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 21(5-6):885-894, 1999.
  55. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *J Hum Hypertens*. 13(1):13-21, 1999.
  56. Falkner B, Sherif K, Sumner AE, Kushner H. Blood pressure increase with impaired glucose tolerance in young adult American Blacks. *Hypertension*. 34(5):1086-1090, 1999.
  57. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 25(10): 1416–1420, 2001.
  58. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 25(11): 2016–2021, 2002.
  59. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 27(4):443– 449, 2003.
  60. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 107(3):391-7, 2003.
  61. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 32(suppl 3):24–34, 2002.
  62. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 106(23):2908 –2912, 2002.
  63. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 96(8):2751-3, 1997.
  64. Passoni F, Morelli B, Seveso G, Lazzati L, Beria G, Del Rosso G, D'Urbano M, Cafiero F, Mariani G, De Servi S. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Ital Heart J*. 3(1):28 –33, 2002.
  65. Hoffmeister HM, Heller W, Seipel L. Activation markers of coagulation and fibrinolysis: alterations and predictive value in acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 82 Suppl 1:76-79, 1999.
  66. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 106(3):388–391, 2002.
  67. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 22(suppl 3):C10–C13, 1999.
  68. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*. 7(5):325–331, 2000.

69. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 81(4A):7B-12B, 1998.
70. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 19(suppl M):M8-M14, 1998.
71. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 302(25):1383-1389, 1980.
72. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 81(4A):18B-25B, 1998.
73. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 81(2):694-696, 1990.
74. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol.* 26;81(4A):13B-17B, 1998.
75. Nordestgaard BG, Lewis B. Intermediate density lipoprotein levels are strong predictors of the extent of aortic atherosclerosis in the St. Thomas's Hospital rabbit strain. *Atherosclerosis.* 87(1):39-46, 1991.
76. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science.* 272(5262):685-688, 1996.
77. Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall SC Jr, Mahley RW. Atherogenic lipoproteins resulting from genetic defects of apolipoproteins B and E. *Ann N Y Acad Sci* 598:37-48, 1990.
78. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall SC Jr. Genetic defects in lipoprotein metabolism: elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism. *JAMA* 265(1):78-83, 1991.
79. Tatami R, Mabuchi H, Ueda K, Ueda R, Haba T, Kametani T, Ito S, Koizumi J, Ohta M, Miyamoto S, Nakayama A, Kanaya H, Oiwake H, Genda A, Takeda R. Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. *Circulation* 64(6):1174-1184, 1981.
80. Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M. The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation.* 75(1):124-130, 1987.
81. Krauss RM, Lindgren FT, Williams PT, Kelsey SF, Brensike J, Vranizan K, Detre KM, Levy RI. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. *Lancet.* 2(8550):62-66, 1987.
82. Phillips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation.* 88(6):2762-70, 1993.
83. Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Relation of plasma levels and composition of apolipoprotein B-containing lipoproteins to angiographically defined coronary artery disease in young patients with myocardial infarction. *Circulation.* 88(5 Pt 1):2180-2189, 1993.
84. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L, Hemphill LC, Krams DM, Blankenhorn DH. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation.* 90(1):42-49, 1994.
85. Koren E, Corder C, Mueller G, Centurion H, Hallum G, Fesmire J, McConathy WD, Alaupovic P. Triglyceride enriched lipoprotein particles correlate with the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 122(1):105-115, 1996.
86. Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res.* 42(1):17-21, 2001.
87. Takeichi S, Yukawa N, Nakajima Y, Osawa M, Saito T, Seto Y, Nakano T, Saniabadi AR, Adachi M, Wang T, Nakajima K. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. *Atherosclerosis.* 142(2):309-15, 1999.
88. Thompson GR. Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 19(suppl H):H31-H36, 1998.
89. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 102(16):1886-1892, 2000.
90. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 341(6):410-418, 1999.
91. Frick MH, Elo MO, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Mäenpää H, Mälkönen M, Mänttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkilä EA. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317(20):1237-45, 1987.

92. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 231(4):360-381, 1975.
93. Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate: Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J*. 40(10):1069-1118, 1978.
94. Group of Physicians of the Newcastle upon Tyne Region. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease: five year study by a group of physicians of the New Castle upon Tyne region. *BMJ*. 4:767-75, 1971.
95. Research Committee of the Scottish Society of Physicians. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. *BMJ*. 4(5790):775-784, 1971.
96. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 223(5):405-18, 1988.
97. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 102(1):21-7, 2000.
98. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 347(9005):849-853, 1996.
99. Frick MH, Syväne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesäniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation*. 96(7):2137-2143, 1997.
100. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 357(9260):905-910, 2001.
101. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA*. 257(23):3233-3240, 1987.
102. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin J-T, Kaplan C, Zhao X-Q, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 323(19):1289-1298, 1990.
103. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 345(22):1583-1592, 2001.
104. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 89(3):1333-445, 1994.
105. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. 79(1):8-15, 1989.
106. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 97(18):1837-47, 1998.
107. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol*. 46(4):649-54, 1980.
108. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 124(suppl 6):S11-S20, 1996.
109. Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Puré E, Rader DJ. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. *Circulation*. 100(17):1816-22, 1999.
110. Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J*. 19(suppl A):A31-A35, 1998.
111. van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response: loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*. 96(6):2758-67, 1995.
112. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L, Subbanagounder G, Faull KF, Reddy ST, Miller NE, Fogelman AM. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*. 41(9):1481-94, 2000.
113. Miller M, Aiello D, Pritchard H, Friel G, Zeller K. Apolipoprotein A-I Zavalla (Leu159\_Pro): HDL cholesterol deficiency in a kindred associated with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1242-7.

114. Takata K, Saku K, Ohta T, Takata M, Bai H, Jimi S, Liu R, Sato H, Kajiyama G, Arakawa K. A new case of Apo A-I deficiency showing codon 8 nonsense mutation of the Apo A-I gene without evidence of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18(8):1242-7, 1995.
115. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 82(2):495-506, 1990.
116. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol.* 70(7):733-7, 1992.
117. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 34(6):416-22, 1991.
118. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 40(5):937-43, 2002.
119. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. *Circulation.* 101(9):975-80, 2000.
120. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care.* 14(6):461-9, 1991.
121. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20(2):538-44, 2000.
122. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 98(5):398-404, 1998.
123. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Arterial disease/ hypertension/angiotensin system: non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC study. *Circulation.* 91(5):1432-43, 1995.
124. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio ED, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, Reaven G. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med.* 320(11): 702-706, 1989.
125. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation.* 97: 996-1001, 1998.
126. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 334(15):952-7, 1996.
127. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation.* 93(10): 1809-1817, 1996.
128. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 40(11): 1933-1949, 1999.
129. Simons LA, Dwyer T, Simons J, Bernstein L, Mock P, Poonia NS, Balasubramanian S, Baron D, Branson J, Morgan J. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis.* 65(1-2): 181-189, 1987.
130. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med.* 246(4): 341-345, 1999.
131. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15(11):1829-38, 1995.
132. Patsch J, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb.* 12(11):1336-1345, 1992.
133. Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. *Can J Cardiol.* 14 Suppl B:18B-27B, 1998.
134. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation.* 60(3): 473-485, 1979.
135. Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR, Bonnefous F, Bogaievsky Y, Packard CJ, Shepherd J. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 85(2-3): 193-202, 1990.
136. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 11(3):653-62, 1991.
137. Meyer E, Westerveld HT, de Ruyter-Meijstek FC, van Greevenbroek MMJ, Rienks R, van Rijn HJM, Erkelens DW, de Bruin TWA. Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis.* 124(2): 221-235, 1996.



138. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 106(1):83–97, 1994.
139. Boccalandro F, Farias J, Boccalandro C, Vaisman D. Frequency of postprandial lipemia after a first acute coronary event (unstable angina pectoris or non–ST segment elevation acute myocardial infarction) and the effects of atenolol on the lipemia. *Am J Cardiol*. 90(2):153–6, 2002.
140. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Plasma apolipoprotein changes in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of human subjects fed a fat-rich meal. *J Lipid Res*. 29(7):925–936, 1988.
141. Cohn JS, Johnson EJ, Millar JS, Cohn SD, Milne RW, Marcel YL, Russell RM, Schaefer EJ. Contribution of apo B-48 and apo B-100 triglyceride-rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl esters. *J Lipid Res*. 34(12):2033–2040, 1993.
142. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Bjorkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation*. 100(7):723–728, 1999.
143. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Paton CC, Patsch W. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15(12):2122–2129, 1995.
144. Ryu JE, Howard G, Craven TE, Bond MG, Hagan AP, Crouse JR III. Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. *Stroke*. 23(6):823–828, 1992.
145. Karpe F, de Faire U, Mercuri M, Bond M, Helle´nius M-L, Hamsten A. Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 141:307–314, 1998.
146. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Nielsen TG, Sillesen H. Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke*. 27(12):2166–2172, 1996.
147. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation*. 97(1):34–40, 1998.
148. Karpe F, Bell M, Bjorkegren J, Hamsten A. quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15(2):199–207, 1995.
149. Hadjadj S, Paul JL, Meyer L, Durlach V, Verges B, Ziegler O, Drouin P, Guerci B. Delayed Changes in Postprandial Lipid in Young Normolipidemic Men after a Nocturnal Vitamin A Oral Fat Load Test. *J. Nutr*. 129: 1649–1655, 1999
150. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriege P, Despres JP. Gender Difference in Postprandial Lipemia: Importance of Visceral Adipose Tissue Accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19:2448–2455, 1999.
151. Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Bergeron N, Prud'homme D, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Despres JP. Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the “hypertriglyceridemic waist” phenotype in men. *Atherosclerosis* 171(2):327–36, 2003.
152. Igarashi M, Hirata A, Yamauchi T, Yamaguchi H, Tsuchiya H, Ohnuma H, Jimbu Y, Okuyama Y, Shirata T, Otsu N, Fukuyama H, Takahashi S, Tominaga M, Kato T. Clinical utility and approach to estimate postprandial hypertriglyceridemia by a newly designed oral fat-loading test. *J Atheroscler Thromb*. 10: 314–320, 2003.
153. Djousse L, Ellison RC, McLennan CE, Cupples LA, Lipinska I, Tofler GH, Gokce N, Vita JA. Acute effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 84:660–664, 1999.
154. Geluk CA, Halkes CJ, De Jaegere PP, Plokker TW, Cabezas MC. Daytime triglyceridemia in normocholesterolemic patients with premature atherosclerosis and in their first-degree relatives. *Metabolism*, 53(1):49–53, 2004.
155. Guerci B, Paul JL, Hadjadj S, Durlach V, Verges B, Attia N, Girard-Globa A, Drouin P. Analysis of the postprandial lipid metabolism: use of a 3-point test. *Diabetes Metab*. 27, 449–457, 2001.